KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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
FESOR 500 mg dağılabilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin Madde
Deferasiroks 500 mg

Yardımcı Maddeler
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz) 174 mg
Sodyum lauril sülfat 60 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Dağılabilir tablet
Kirli beyaz renkli, yuvarlak, düz, kenarları eğimli dağılabilir tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

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

FESOR 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 mcg/L olması) tedavisinde endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu <3mg/g kuru ağırlık veya serum ferritin <300 mcg/L olduğunda tedavi sonlandırılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi
Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi:
FESOR 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 >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.

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

Başlangıç dozu
Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesinin FESOR 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 FESOR 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 FESOR kullanılması düşünülebilir.

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

İdame dozu
Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre FESOR 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 2.500 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 FESOR ile uzun vadeli etkililik ve güvenlilik 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 artırma (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.

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 düzeyi hedef değere ulaşmış (genellikle 500 ve 1000 mikrogram/l arasında) olan hastalarda, serum ferritin düzeylerinin hedef aralıklarda tutulması ve aşırı şelasyon riskinin en aza indirilmesi amacıyla 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 değerinin >800 mikrogram/l olması) başlatılmalıdır. LIC, aşırı demir yüklenmesi tayini için tercih edilen yöntemdir ve bu tayin yönteminin uygulanabildiği yerlerde kullanılmalıdır. LIC değerlendirmesi yapılmayan hastalarda aşırı şelasyon riskinin en aza indirgenmesi için şelasyon tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

Başlangıç dozu:

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

Doz ayarlamaları:
Hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek ve aşırı şelasyon riskini en aza indirmek amacıyla serum ferritin düzeyinin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4). 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 ≤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 düzeyinin ≤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:
FESOR, günde 1 defa, aç karnına, yemekten en az 30 dakika önce, tercihen hergün aynı saatte alınmalıdır.

Tabletler, bir bardak (100 – 200ml) 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:
Deferasiroks böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır ve kreatinin klerensi <60ml/dakika'nın altında olan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği
FESOR şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4.4 ve bölüm 5.2). Orta şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh B) hastalar için doz, dikkate değer bir oranda azaltılmalı ve bunu takiben, %50 sınırına kadar progresif bir şekilde arttırılmalıdır ve FESOR 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). Hafif şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh A) hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur.

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

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan 2-17 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda

pozoloji önerileri, erişkin hastalardaki gibidir (bkz. bölüm 4.2). Hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek ve aşırı şelasyon riskini en aza indirmek amacıyla serum ferritin seviyesinin her ay izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4). Doz hesaplanırken, pediyatrik hastaların vücut ağırlığında zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.

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 ferritinin daha yakından izlenmesi çok önemlidir (bkz. bölüm 4.4). Serum ferritin ≤800 mikrogram/l olduğunda LIC üç ayda bir izlenmelidir.

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kreatinin klerensi <60ml/dakika olan hastalarda,
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı 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 yapılmadan <%33 düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik grupta serum kreatinin artışı her zaman dozun azaltılması ya da kesilmesine yanıt vermemiştir. Bazı durumlarda, sadece doz azaltıldıktan sonra serum kreatinin değerlerinde bir stabilizasyon gözlenmiştir. Deferasiroksun pazarlama sonrası kullanımı sırasında akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bazı pazarlama sonrası vakalarda, böbrek fonksiyon bozukluğu, geçici ya da kalıcı diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine neden olmuştur.

Serum kreatinin düzeylerindeki artışın nedenleri açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu nedenle, eşzamanlı olarak böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan ya da yüksek dozda deferasiroks ve/veya düşük oranlarda transfüzyon almakta olan hastalar (erişkin bir hasta için <7 ml/kg/ay eritrosit süspansiyonu ya da <2 ünite/ay) için özel dikkat gösterilmelidir. Deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu ile yapılan 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 pediyatriklerde Schwartz formülü ile hesaplanan) ve/veya plazma sistatin C düzeyleri, **FESOR ile tedaviye başlamadan önce, tedavi başlatıldıktan veya modifiye edildikten (formülasyon değişikliği dahil) 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 FESOR tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

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

Tablo 1 Böbrek izlemi tedavisinde doz ayarlaması ve tedaviye ara verilmesi

	Serum kreatin		**Kreatinin klirensi**
Tedaviye başlamadan önce	İki kez (2x)	ve	Bir kez (1x)
Kontrendike			**<60 mL/dk**
İzlem - Tedavi başladıktan veya doz ayarlaması yapıldıktan sonraki ilk ay (formülasyon değişikliğini de içerir)	Haftalık	ve	Haftalık
- Daha sonra	Aylık	ve	Aylık
Günlük dozun 10 mg/kg/gün azaltılması (dağılabilir tablet formülasyonu) *eğer arka arkaya **iki** vizitte aşağıdaki böbrek parametreleri gözlenirse ve başka nedenlerle ilişkilendirilemezse*			
Erişkin hastalar	Tedavi öncesi ortalamanın >% 33'ü	ve	<LLN'ye azalır* (<90 mL/dk)

Pediatrik hastalar	> yaşa uygun ULN**	ve/veya	<LLN'ye azalır* (<90 mL/dk)
Doz azaltıldıktan sonra, aşağıdaki durumlarda tedaviye ara verilir:			
Erişkin ve pediatrik	Tedavi öncesi ortalamanın >% 33'ü olmaya devam eder	ve/veya	<LLN'ye azalır* (<90 mL/dk)
* LLN: normal aralığın alt sınırı ** ULN: normal aralığın üst sınırı			

Hastanın klinik durumuna göre tedavi yeniden başlatılabilir.
Renal tübüler fonksiyon belirteçlerinin seviyelerinde anormallikler meydana gelirse ve/veya klinik olarak endike ise, dozun azaltılması veya dozlara ara verilmesi de düşünülebilir:

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

Renal tübülopati ağırlıklı olarak FESOR ile tedavi edilen beta talasemili çocuklarda ve adölesanlarda bildirilmiştir.
Hastalar bir böbrek uzmanına yönlendirilmelidir ve dozun azaltılması veya dozlara ara verilmesine rağmen aşağıdakiler meydana gelirse ileri özel araştırmalar (böbrek biyopsisi gibi) düşünülebilir:

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

Karaciğer fonksiyonu:

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyonu testi sonuçlarında yükselmeler gözlenmiştir. Pazarlama sonrası bazıları ölümcül olan karaciğer yetmezliği vakaları raporlanmıştır. Başlıca çocuklar olmak üzere deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda şiddetli formlarda hiperamonemik ensefalopati bağlamında bilinç değişiklikleri ile ilişkili vakalar meydana gelebilir. FESOR tedavisi sırasında zihinsel durumda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopati düşünülmesi ve amonyak düzeylerinin ölçülmesi önerilir. Özellikle akut hastalığı olan çocuklarda olmak üzere, hacim kaybına yol açan olaylar (ishal veya kusma gibi) yaşayan hastalarda yeterli hidrasyonun korunmasına dikkat edilmelidir. Karaciğer yetmezliği olgularının çoğu, önceden mevcut karaciğer rahatsızlıkları (siroz ve Hepatit C dahil) ve çoklu organ yetmezliği dahil olmak üzere önemli komorbiditeleri olan hastalarda görülmüştür. Karaciğer yetmezliğinde etken ya da ağırlaştırıcı bir faktör olarak FESOR'un rolü göz ardı edilemez (bkz. bölüm 4.8).

Serum transaminazlar, bilirubin ve alkalin 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, FESOR 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.
FESOR, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Child-Pugh Sınıf C) (bkz. bölüm 5.2)

Tablo 2 Güvenlik izlemi önerilerinin özeti

Test	Takip Sıklığı
Serum kreatinin	Tedaviden önce iki kez. Tedavinin ilk ayında, Doz değişikliği (formülasyon değişikliği dahil) yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Kreatinin klerensi, ve/veya plazma sistatin C	Tedaviden önce, Tedavinin ilk ayında, Doz değişikliği (formülasyon değişikliği dahil) yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Proteinüri	Tedaviden önce, Daha sonra her ay
Renal tübüler fonksiyon ile ilgili diğer testler (diyabetik olmayanlarda glikozüri ve serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat seviyesinin düşmesi, fosfatüri aminoasidüri	Gerekli olduğunda.
Serum transaminazlar, bilirubin, alkalin 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, Pediyatrik hastalarda yılda bir defa.

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

Advers reaksiyonların (özellikle diyare) yüksek sıklığı nedeniyle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili çocuklarda veriler kısıtlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Sonuç olarak, FESOR tedavisi pediatrik popülasyonda yan etkileri tespit etmek ve demir yükünü takip etmek üzere yakından izlenmelidir. Ayrıca, ağır demir yükü olan transfüzyona bağımlı olmayan çocukları FESOR ile tedavi etmeden önce, hekim, bu tip hastalarda uzun süreli maruziyetin sonuçlarının günümüzde halen bilinmediğinin bilincinde olmalıdır.

<u>Gastrointestinal bozukluklar</u>
Deferasiroks alan çocuklar ve adölesanlar dahil olmak üzere, hastalarda üst gastrointestinal ülserasyon ve hemoraji bildirilmiştir. Bazı hastalarda birden fazla ülser gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Sindirim perforasyonu ile komplike olan ülser raporları olmuştur. Ayrıca, özellikle

hematolojik maligniteleri ve / veya düşük trombosit sayıları olan yaşlı hastalarda ölümcül gastrointestinal kanamalar bildirilmiştir. FESOR tedavisi sırasında doktorlar ve hastalar gastrointestinal ülserasyon ve hemoraji belirti ve semptomlarına karşı tetikte olmalıdır. Gastrointestinal ülserasyon veya hemoraji durumunda, FESOR tedavisi kesilmeli ve ek değerlendirme ve tedavi derhal başlatılmalıdır. FESOR'u NSAID'ler, kortikosteroidler veya oral bifosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen maddelerle kombinasyon halinde kullanan hastalarda, antikoagülan alan hastalarda ve trombosit sayısı 50.000/mm^3'ün (50 x 10^9/l) altında olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Deri rahatsızlıkları:

FESOR tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Döküntüler çoğu durumda kendiliğinden kaybolur. Tedaviye ara verilmesi gerektiğinde, deri döküntüleri kaybolduktan sonra daha düşük dozda olmak üzere tedaviye tekrar başlanabilir ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılabilir. Şiddetli vakalarda tedaviye yeniden başlanırken, kısa bir süre oral steroid tedavisi de kullanılabilir.

Stevens Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil, hayati risk taşıyabilecek ya da ölümcül olabilecek şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir. Bir SCAR'dan şüphe edilmesi durumunda FESOR derhal bırakılmalı ve tekrar başlatılmamalıdır. Reçete edilirken hastalara şiddetli deri reaksiyonlarının belirtileri ve semptomları hakkında bilgi verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

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

Görme ve işitme:
Deferasiroks tedavisi sırasında işitme (işitme duyusunun azalması) ve göz (lens opasiteleri, katarakt, göziçi basıncında artış, retina bozuklukları) bozukluklarının gelişebildiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). FESOR 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 agranülositoz, lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni (veya bu sitopenilerin ağırlaşması) ve ağırlaşmış anemi rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğunda daha önceden, sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili hematolojik bozuklukların olduğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bununla birlikte, etken ya da ağırlaştırıcı rolü göz ardı edilemez. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

Dikkate alınacak diğer unsurlar:

Hastanın tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesi ve aşırı şelasyondan kaçınılması amacıyla serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi önerilir (bkz. bölüm 4.2). Yüksek dozda tedavinin

uygulandığı dönemlerde ve serum ferritin düzeyleri hedef aralığa yakın olduğunda doz azaltımı veya böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının ve serum ferritin düzeylerinin yakından izlenmesi önerilmektedir. Bu düzeyler sürekli olarak <500 mikrogram/L (kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinde) ya da <300 mikrogram/L (transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomlarında) bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

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

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

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

Yardımcı Maddeler:

Tabletler, laktoz (her miligram deferasiroks için 0,35 mg) içerir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

FESOR, dağılabilir tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Gıda ile etkileşim:

Besinlerle birlikte alınması, deferasiroks biyoyararlanım oranını değişebilen derecelerde artırmıştır. Bu nedenle FESOR, aç karnına ve yemekten en az 30 dakika önce, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

FESOR'un sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar:

Deferasiroks metabolizasyonu UGT enzimlerine bağlıdır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada deferasiroks (30 mg/kg tek doz suda dağılabilen tablet formülasyonu) ve güçlü UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) indükleyicisi rifampisinin (600 mg/gün tekrarlı doz) eşzamanlı uygulanması, deferasiroks maruziyetinde %44 oranında bir azalmaya (%90 GA: %37 - %51) yol açmıştır. Bu nedenle, FESOR'un güçlü UGT indükleyicilerle birlikte uygulanması (örn. rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir), FESOR etkililiğinde bir azalmaya yol açabilir. Hastanın serum ferritin düzeyi beraber kullanım sırasında ve sonrasında izlenmelidir ve gerektiği takdirde FESOR dozunda ayarlama yapılmalıdır.

Enterohepatik geri döngünün derecesini saptama amaçlı mekanistik bir çalışmada kolestiramin, deferasiroks maruziyetini önemli ölçüde azaltmıştır (bkz. Bölüm 5.2).

CYP3A4 tarafından metabolize edilen midazolam ve diğer ajanlar ile etkileşimi:
Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu

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

CYP2C8 tarafından metabolize edilen repaglinid ve diğer ajanlar ile etkileşim:
Bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, orta güçte bir CYP2C8 inhibitörü olarak deferasiroksun (günlük 30 mg/kg, süspanse olabilen tablet formülasyonu) bir CYP2C8 substratı olan, 0,5 mg'lık tek doz olarak verilen repaglinid ile birlikte uygulanması repaglinidin EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla yaklaşık 2,3 kat (%90 GA [2,03 2,63]) ve 1,6 kat (%90 GA [1,42 1,84]) artırmıştır. Repaglinid için 0,5 mg'dan yüksek dozları ile etkileşim belirlenmediğinden deferasiroksun repaglinid ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Kombinasyon gerekli olursa, dikkatli klinik takip ve kan glukozu takibi yürütülmelidir (bkz. bölüm 4.4). Deferasiroks ve paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasında bir etkileşim göz ardı edilemez.

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

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

NSAİİ'lar (yüksek dozda asetilsalisilik asidi de içeren), kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde FESOR kullanan hastalarda gastrointestinal toksisite riskini arttırabilir (bkz. bölüm 4.5).

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

Eşzamanlı deferasiroks ve busulfan uygulaması busulfan maruziyetinde artışla sonuçlanmaktadır; ancak etkileşimin mekanizması henüz belirsizdir. Mümkünse, doz ayarlanması uygulaması için busulfan test dozunun farmakokinetiğinin (EAA, 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)
FESOR, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5). Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların, FESOR kullandıkları sırada ek veya alternatif hormonal olmayan bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir.

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

Önlem olarak, açıkça gerekli olmadığı sürece gebelik sırasında FESOR'un kullanılmaması önerilir.

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

Laktasyon dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deferasiroksun hızla ve geniş ölçüde anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Doğan yavrular üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Deferasiroksun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. FESOR kullanan annelerin, bebeklerini emzirerek beslemeleri önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:
Hayvanlarda, dişi ve erkek fertilitesi üzerinde advers etki bulunmamıştır. İnsanlar için veri mevcut değildir (bkz. bölüm 5.3).

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Pediyatrik ve yetişkin hastalarda deferasiroks dağılabilen tabletler ile kronik tedavi sırasında bildirilen en sık reaksiyonlar gastrointestinal rahatsızlıklar (genelde mide bulantısı, kusma, diyare ve karın ağrısı) ve deri döküntüsüdür. Diyare 2 ila 5 yaşındaki pediatrik hastalarda ve yaşlılarda daha yaygındır. Doza bağlı olan bu reaksiyonlar, çoğunlukla hafif-orta şiddettedir ve çoğunlukla, tedaviye devam edilse bile ortadan kaybolmaktadır.

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

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

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

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥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], aneminin kötüleşmesi[1], nötropeni[1]

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyon 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

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Katarakt, makülopati
Seyrek: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Sağırlık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Yaygın olmayan: Larinkste ağrı

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: İshal, kabızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, karında şişkinlik, hazımsızlık
Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji, gastrik ülser (çoklu ülserler dahil), duodenal ülser, gastrit
Seyrek: Özofajit
Bilinmiyor: Gastrointestinal 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 semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)
Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu[1], hipersensitif vaskülit[1], ürtiker[1], alopesi[1], eritema multiforme[1], toksik epidermal nekroliz (TEN)[1]

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi
Yaygın: Proteinüri
Yaygın olmayan: Renal tübülar 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 raporlanan yan etkilerdir. Bunlar, güvenilir bir görülme sıklığı belirlemenin veya tıbbi ürüne maruziyet ile nedensel ilişki kurmanın, her zaman mümkün olmadığı spontan raporlardan elde edilmiştir.
[2] Hiperamonemik ensefalopati bağlamında bilinç değişiklikleri ile ilişkili şiddetli formlar bildirilmiştir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı:

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

Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesinde kreatinin klirensi
Beş yıla varan sürelere sahip iki randomize ve dört açık etiketli çalışmada deferasiroks ile tedavi edilen transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan 2.102 erişkin ve pediatrik beta talasemi hastasının retrospektif bir meta analizinde, tedavinin ilk bir yılında erişkin hastalarda %13,2 (%95 GA: %-14,4 ila %-12,1; n=935) ve pediatrik hastalarda %9,9'luk (%95 GA: %-11,1 ila %-8,6; n=1,142) ortalama kreatinin klirensi azalmaları gözlenmiştir. Beş yıla kadar takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klirensinde fazla azalma gözlenmemiştir.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:

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

2-5 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda yetişkinlerden daha fazla diyare bildirilmiştir. Deferasiroks ile tedavi edilen beta talasemili çocuklarda ve adolesanlarda renal tübülopati bildirilmiştir. Pazarlama sonrası raporlarda, çocuklarda yüksek oranda Fanconi Sendromu kaynaklı metabolik asidoz vakaları meydana gelmiştir.

Başta çocuklar ve adölesanlar olmak üzere akut pankreatit bildirilmiştir.

Şüpheli adversreaksiyonların 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'ne (TÜFAM) bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Demir şelatörü.
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 dağılabilen tabletler ile klinik etkililik çalışmaları yürütülmüştür.
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 yaş arasındadır. Bu hastalar, beta-talasemi, orak hücreli anemi ve diğer doğuştan ya da edinsel anemiler (myelodisplastik sendromlar, Diamond-Blackfan sendromu, aplastik anemi ve nadir görülen diğer anemiler) nedeniyle transfüzyon uygulanan hastalardır.

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

Beta-talasemisi olan ve transfüzyona bağlı aşırı demir yükü meydana gelen 586 hastada yapılan pivotal karşılaştırmalı çalışmanın ilk analizi, toplam hasta popülasyonu analizinde deferasiroks suda dağılabilen tabletlerin deferoksamin ile eşit etkinliğe sahip olduğunu göstermemiştir. Bu çalışmaya ilişkin post-hoc analize göre, karaciğer demir konsantrasyonu ≥7 mg Fe/g ka olan ve deferasiroks suda dağılabilen tablet (20 ve 30 mg/kg) ya da deferoksamin (35 ila ≥50 mg/kg) ile tedavi edilen hasta alt grubunda etkinlik açısından deferasiroksun deferoksaminden daha aşağıda olduğuna dair bir veri saptanmamıştır. Ancak karaciğer demir konsantrasyonu <7 mg Fe/ka olan ve deferasiroks suda dağılabilen tabletin (5 ve 10 mg/kg) ya da deferoksamin (20 ila 35 mg/kg) ile tedavi edilen hastalarda, iki şelatöre ilişkin doz uygulamasındaki dengesizlikten dolayı eşit etkinlik gösterilmemiştir. Bu dengesizlik deferoksamin kullanan hastaların, protokolde belirtilen dozdan daha yüksek olması koşuluyla çalışma öncesi dozlarına devam etmelerine izin verilmesinden kaynaklanmıştır. Bu pivotal çalışmaya 6 yaşın altında elli altı hasta katılmış ve bunlardan 28'i deferasiroks suda dağılabilen tablet kullanmıştır.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalara göre, deferasiroks suda dağılabilen tablet 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 nadir anemiler veya orak hücre hastalığının görüldüğü hastalarda 20 ve 30 mg/kg'a kadar deferasiroks suda dağılabilen tablet ile karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritinde, beta-talasemili hastalarda gözlenene benzer bir azalmaya yol açmıştır.

MDS (Düşük/Orta-1 risk) ve transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan 225 hastada plasebo kontrollü bir randomize bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, deferasiroksun olaysız sağkalım (EFS, ölümcül olmayan kalp veya karaciğer olaylarını içeren kompozit bir sonlanım noktası) ve serum ferritin düzeyleri üzerinde olumlu bir etkisinin olduğunu göstermektedir. Güvenlilik profili yetişkin MDS hastalarında yapılan önceki çalışmalarla uyumlu olmuştur.

2 ila <6 yaşında (kayıtta) transfüzyonel hemosiderozu olan ve deferasiroks kullanmış 267 çocuk ile yapılan 5 yıl süreli bir gözlemsel çalışmada, genel yetişkinlere ve daha büyük pediatrik popülasyona kıyasla 2 ila <6 yaşındaki pediatrik hastalarda, serum kreatininde >% 33 ve ≥2 ardışık

durumda normalin üst sınırı üzerinde artış (% 3,1) ve alanin aminotransferazda (ALT) normalin üst sınırının 5 katından fazla artış (% 4,3) dahil FESOR'un güvenlilik ve tolerabilite profilinde klinik anlamlı farklar görülmemiştir. Çalışmayı tamamlayan 145 hastanın sırasıyla % 20,0 ve %8,3'ünde ALT ve aspartat aminotransferazda artışa dair bir seferlik olaylar bildirilmiştir.

Deferasiroks film kaplı ve suda dağılabilen tabletlerin güvenliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, transfüzyona bağımlı talasemi veya miyelodisplastik sendromu olan 173 erişkin ve pediatrik hasta 24 hafta süreyle tedavi edilmiştir. Film kaplı ve suda dağılabilen tabletler için karşılaştırılabilir bir güvenlilik profili gözlenmiştir.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yükü olan hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada iki farklı deferasiroks rejimi (5 ve 10 mg/kg/günlük başlangıç dozu, her bir kolda 55 hasta) ve denk plasebonun (56 hasta) etkililiği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 145 yetişkin ve 21 pediatrik hasta kaydedilmiştir. Birincil etkililik parametresi karaciğer demir konsantrasyonunda (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 suda dağılabilen tablet toplam vücut demiri belirteçlerinde 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 µg/l azalırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 µg/l artırmıştır ($p<0,001$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral deferasiroksun emiliminden sonra, maksimal plazma konsantrasyonlarına ulaşması için geçen süre ortanca değeri (t_{maks}) 1,5-4-saat arasındadır. Deferasiroks tabletlerindeki deferasiroksun mutlak biyoyararlanım (EAA) oranı, intravenöz dozdakinin %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 içeriği 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. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek doz deferasiroks uygulanmasından sonra kolestiramin uygulanması, deferasiroks maruziyetinde (EAA) % 45 azalma ile sonuçlanmıştır.

Deferasiroksun ana metabolik yolak glukuronidasyonu, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen

(oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (yaklaşık % 8) izlenmektedir. Hidroksiürenin, *invitro* koşullarda deferasiroks metabolizmasını inhibe ettiği gözlenmemiştir.

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

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

Hastalardaki karakteristik özellikler
Pediyatrik popülasyon:
Ergenlerin (12 - ≤17 yaş) ve çocukların (2 - <12 yaş) tek ve çoklu dozlardan sonra deferasiroksa maruziyetinin erişkinlerdekinden düşük olduğu bulunmuştur. Altı yaşından küçük çocuklardaki maruziyet, erişkinlerdekinden %50 kadar daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak 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.

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

Tek doz 20 mg/kg deferasiroks dağılabilir tabletlerin kullanıldığı bir klinik çalışmada, ortalama maruziyet, normal karaciğer fonksiyonuna sahip deneklerle karşılaştırıldığında hafif karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh Sınıf A) %16 ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda (Child Pugh Sınıfı B) %76 artmıştır. Hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan olgularda deferasiroksun ortalama Cmaks değeri %22 artmıştır. Şiddetli karaciğer yetmezliği (Child Pugh Sınıf C) olan bir hastada maruziyet 2.8 kat daha yüksek olmuştur (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Klinik olmayan veriler, geleneksel güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite veya karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayalı olarak insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Başlıca toksik bulgular; böbrek toksisitesi ve lens opasitesidir (katarakt). Yenidoğan ve genç hayvanlarda da benzer bulgularla karşılaşılmıştır. Böbrek 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 pozitiftir

(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, fertilite veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

Genel özellikler
Deferasiroks, bir demir şelatörüdür. Deferasiroks, beyaz ila hafif sarımsı renkte tozdur. Molekül ağırlığı 373,4'tür.

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Krospovidon
Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı laktoz)
Mikrokristalin selüloz
Kopovidon
Sodyum lauril sülfat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

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

6.3. Raf ömrü
Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 dağılabilir tablet içeren PVC/PE/PVDC/Al blister ve karton kutu ambalaj

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
34394 Şişli – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2015/851

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 05.11.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

10.03.2025