

## 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

ZENO 360 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin Madde

Deferasiroks.....360 mg

#### Yardımcı Maddeler

Yardımcı maddeler için, Bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

ZENO 360 mg Film Kaplı Tablet: Koyu mavi, oval, bir yüzü 360 yazılı, diğer yüzü Nobel amblemlı, bombeli ve film kaplı tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- ZENO 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 dağılılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabilirdiği hastalarda tercih edilmemelidir.
- ZENO ayrıca transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomları ( $\alpha$ -talasemi intermedia,  $\beta$ -talasemi intermedia, hafif orta klinik bulgu veren birlikte geçişli talasemiler) olan 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronik demir yüklenmesinin (karaciğer demir konsantrasyonun  $\geq 5$  mg/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritin düzeyinin  $> 800$   $\mu\text{g/l}$  olduğunda endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu  $< 3$  mg/g kuru ağırlık veya serum ferritin  $< 300$   $\mu\text{g/l}$  olduğunda tedavi sonlandırılır

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji uygulama sıklığı ve süresi

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

### Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi

ZENO tedavisine, yaklaşık 20 ünite (yaklaşık 100 mL/kg) eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan sonra veya kronik aşırı 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 göre daha yüksek biyoyararlanım özelliği gösterir. (bkz. bölüm 5.2). Suda dağılılabilen tablettan film kaplı tablete geçiş sözkonusu olduğunda film kaplı tabletin dozu suda dağılılabilen tablet dozundan % 30 daha düşük olacak şekilde hesaplanmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanarak uygulanmalıdır.

Her iki formülasyon için de ilgili dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklemesi için önerilen dozlar

	<b>Film kaplı tablet / Granül</b>	<b>Suda dağılılabilen tablet</b>	<b>Transfüzyonlar</b>		<b>Serum ferritin</b>
<b>Başlangıç dozu</b>	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün	20 ünite PRBC* den sonra (yaklaşık 100 ml/kg)	ya da	>1.000 mikrogram/L
<b>Alternatif başlangıç dozları</b>	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)		
<b>Deferoksamin ile iyi yönetilen hastalar için</b>	Deferoksamin dozunun üçte biri	Deferoksamin dozunun yarısı			
<b>Takip</b>					<b>Aylık</b>
<b>Hedef aralığı</b>					500-1.000 mikrogram/L
<b>Ayarlama basamakları (her 3-6 ayda)</b>	<b>Artış</b>				>2.500 mikrogram/L
	3,5 - 7 mg/kg/gün 28 mg/kg/güne kadar	5-10 mg/kg/gün 40 mg/kg/güne kadar			
	<b>Azalış</b>				
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			<2.500 mikrogram/L

	>21 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalar	>30 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalar			
	- Hedefe ulaşıldığında				500-1.000 mikrogram/L
<b>Maksimum doz</b>	28 mg/kg/gün	40 mg/kg/gün			
<b>Kesmeyi düşünün</b>					<500 mikrogram/L

\* PRBC : Paketlenmiş kırmızı kan hücresi

#### Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı kronik aşırı demir yüklenmesinin ZENO ile tedavisinde önerilen başlangıç dozu 14 mg/kg/vücut ağırlığı'dır.

Ayda >14 mL/kg (yaklaşık >4 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün azaltılması amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 21 mg/kg ZENO 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 7 mg/kg ZENO kullanılması düşünülebilir. Hastanın yanıtı takip edilmeli ve yeterli etkililik elde edilmezse doz artışı düşünülmelidir. (bkz. bölüm 5.1)

Halen deferoksaminle tedavinin başarıyla yürütüldüğü hastalarda ZENO Film Kaplı Tablet başlangıç dozu, deferoksamin dozunun sayısal olarak %35'i olarak düşünülmelidir (örneğin haftanın 5 günü, günde 40 mg/kg deferoksamin [veya eşdeğeri] olan bir hasta ZENO tedavisine, başlangıç dozu olarak günde 14 mg/kg film kaplı tablet ile geçmelidir). 14 mg/kg/gün/vücut ağırlığı dozundan daha düşük dozlarda hastanın cevabı izlenmeli ve yeterli etkililik elde edilemediğinde doz artışı göz önüne alınmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

#### İdame dozu:

Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre ZENO 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 bireysel olarak gerçekleştirilmelidir. 21 mg/kg'lık dozlarda yeterince kontrol edilemeyen (örneğin serum ferritin düzeyleri sürekli 2.500 mikrogram/L'nin üzerinde olan ve zaman içerisinde azalma eğilimi göstermeyen) hastalarda, 28 mg/kg'a kadar dozlar düşünülebilir.

30 mg/kg üzerindeki dozlarda kullanılan suda dağılabilen tablet formu ile uzun vadeli etkililik ve güvenlilik 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 (bkz. bölüm 5.1).

21 mg/kg'dan yüksek dozlarda tedavi edilen hastalarda, kontrol elde edildiğinde (örn., serum ferritin düzeyleri tutarlı olarak 2.500 mikrogram/L'nin altında ve zaman içerisinde azalma eğilimi gösteriyor) dozda 3,5 ila 7 mg/kg'lık basamaklar halinde azaltmalar düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyi hedef değere ulaşmış (genellikle 500 ve 1.000 mikrogram/L arasında) olan hastalarda, serum ferritin düzeylerinin hedef aralıklarda tutulması 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)  $\geq 5$  mg Fe/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritin devamlı 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 dağılabilen tablet formülasyonuna göre daha yüksek biyoyararlanım özelliği gösterir (bkz. bölüm 5.2). Suda dağılabilen tablettten film kaplı tablete geçiş sözkonusu olduğunda film kaplı tabletin dozu suda dağılabilen tablet dozundan % 30 daha düşük olacak şekilde hesaplanmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanarak uygulanmalıdır.

Her iki formülasyon için de ilgili dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

**Tablo 2.** Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları için önerilen dozlar

	Film kaplı tablet / Granül	Suda dağılabilen tablet	Karaciğer demir konsantrasyonu (KDK)*kuru ağırlık (ka)		Serum ferritin
<b>Başlangıç dozu</b>	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	$\geq 5$ mg Fe/g ka	veya	$>800$ mikrogram/L
<b>Takip</b>					Aylık
<b>Ayarlama basamakları (3-6 ayda bir)</b>	Artış		$\geq 7$ 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
<b>Maksimum doz</b>	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün			
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün			
	Yetişkin hastalar		Değerlendirilmemiş	ve	$\leq 2.000$ mikrogram/L
	Pediatrik hastalar				
<b>Tedaviye ara verme</b>			$<3$ mg Fe/g ka	veya	$<300$ mikrogram/L
<b>Yeniden tedaviye başlama</b>			Önerilmemektedir		

\*KDK aşırı demir yüklenmesinin tespit edilmesinde tercih edilen bir yöntemdir.

**Başlangıç dozu:**

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

**Doz ayarlamaları:**

Serum ferritinin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir.

Hastanın KDK değeri  $\geq 7$  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'lik 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'nun değerlendirilmediği ve serum ferritin düzeyinin  $\leq 2.000$  mikrogram/L olduğu hastalarda doz uygulaması 7 mg/kg'yi geçmemelidir.

Dozun  $>7$  mg/kg olan hastalarda KDK'nun  $<7$  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 miktarı yeterli seviyeye indirildikten 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 yeniden tedavi edilmesi konusunda mevcut veri yoktur ve bu nedenle yeniden tedavi önerilmez.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Yaşlı hastalar (65 yaş ve üzeri hastalar):**

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.

**Pediyatrik hastalar:**

*Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi:*

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

2-5 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda maruziyet yetişkinlere göre daha düşüktür (bkz. bölüm 5.2). 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.

*Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları:*

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları olan pediyatrik hastalarda doz 7 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu hastalarda, aylık serum ferritin değerlendirmelerine ek olarak, aşırı şelasyonu önlemek için KDK ve serum ferritin daha yakından izlenmesi gereklidir. Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesine ek olarak, serum ferritin düzeyleri  $\leq 800$  mikrogram/L olduğunda KDK üç ayda bir izlenmelidir.

23 aylıktan küçük çocuklarda deferasiroks'un etkililiği ve güvenliliği saptanamamıştır. Veri bulunmamaktadır.

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

**Böbrek yetmezliği olan hastalar:**

Deferasiroks böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır ve kreatinin klerensi 60 ml/dakika'nın altında olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

**Karaciğer yetmezliği olan hastalar:**

ZENO şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır. Orta şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh B) hastalar için başlangıç dozu yaklaşık %50 oranında azaltılmalıdır ve ZENO bu tür hastalarda dikkatli 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).

**Uygulama şekli:**

Oral yolla kullanılır.

Film Kaplı Tabletler, bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır. Bütün tableti yutamayan hastalar, film kaplı tableti ezip yoğurt, elma püresi gibi yumuşak gıdalarla karıştırarak da alabilirler. Bu şekilde hazırlandıktan sonra doz hemen alınmalıdır, daha sonra alınmak üzere bekletilmemelidir.

ZENO, günde 1 defa, tercihen hergün aynı saatte ve aç karnına ya da hafif bir oğn ile alınmalıdır. (bkz. bölüm 4.5 ve 5.2).

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (bkz. bölüm 6.1),

Diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonların güvenliliği saptanmamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda (bkz. bölüm 4.5),

Kreatinin klerensi <60 mL/dakika olan hastalarda kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

<p><u>Renal fonksiyon</u></p> <p>Deferasiroks sadece başlangıç serum kreatinin değer, yaşa uygun olarak normal aralık içerisinde olan hastalarda incelenmiştir.</p> <p>Klinik alışmalar sırasında hastaların yaklaşık % 36'sında serum kreatinin düzeyinde arka arkaya 2 ve daha fazla kez <math>\geq</math> 33, bazı durumlarda normal aralığın üst sınırının üzerine çıkan artışlar meydana gelmiştir. Bunların doza bağımlı olduğu görülmüştür.</p> <p>Serum kreatinin artışı olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde değerler, doz ayarlaması yapılmadan &lt;% 33 düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik grupta serum kreatinin artışı her zaman dozun azaltılması ya da kesilmesine yanıt vermemiştir. Bazı durumlarda, doz</p>
---

azaltılmasından sonra sadece serum kreatinin değerlerinde bir stabilizasyon gözlenmiştir. Deferasiroks'un pazarlama sonrası kullanımı sırasında akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Böbrek fonksiyonunda bozulma, pazarlama sonrası olgularının bazılarında, geçici ya da kalıcı diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine neden olmuştur.

Serum kreatinin düzeylerindeki artışın nedenleri açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu nedenle, eşzamanlı olarak böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan ya da yüksek dozda ZENO ve/veya düşük oranlarda transfüzyon almakta olan hastalar (erişkin bir hasta için <7 ml/kg/ay paketlenmiş kırmızı kan hücresi ya da <2 ünite/ay) için özel dikkat gösterilmelidir. Klinik çalışmalarda, deferasiroks dağılıbilir tabletlerin 30 mg/kg üzerine doz yükseltme sonrasında renal advers etkilerde herhangi bir artış gözlenmemesine rağmen, deferasiroks film kaplı tabletlerin 21 mg/kg üzerindeki dozlarda artmış renal advers etki riski göz ardı edilmemelidir.

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, **ZENO ile tedavi başlatıldıktan veya modifiye edildikten (formülasyon değişimini de içeren) 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 mevcuttur. 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 ZENO tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Deferasiroksla tedavi edilen hastalarda, özellikle çocuklarda, pazarlama sonrası ciddi böbrek tübulopati çeşitleri (örneğin Fanconi sendromu) ve hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinçteki değişikliklerle ilişkili böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. ZENO tedavisi sırasında zihinsel durumda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopatinin dikkate alınması ve amonyak seviyelerinin ölçülmesi önerilir.

**Tablo 3.** Böbrek fonksiyonlarının takibi için doz ayarlaması ve tedavinin kesilmesi.

	<b>Serum kreatinin</b>		<b>Kreatinin klerensi</b>
<b>Tedavi öncesi</b>	İki kere (2x)	ve	Bir kere (1x)
<b>Kontrendike</b>			<60 mL/dk
<b>Takip</b>			
<b>Tedaviye başladıktan sonra ya da doz modifikasyonundan sonra ilk ay (formülasyon değişimi dahil)</b>	Haftalık	ve	Haftalık
<b>Daha sonra</b>	Aylık	ve	Aylık
<b>Günlük dozun azaltılması 7 mg/kg/gün</b> (Film kaplı tablet formülasyonu), eğer takip edilen iki renal parametre iki ardışık kontrolde gözlemlenirse ve başka nedenlerle açıklanamazsa			

<b>Yetişkin hastalar</b>	Tedavi öncesi ortalamasının % 33 üzeri	ve	Düşüş <NAAS* (<90 mL/dk)
<b>Pediyatrik hastalar</b>	>Yaşa uygun NAÜS**	ve/veya	Düşüş <NAAS* (<90 mL/dk)
<b>Doz azaltılmasından sonra, tedavi kesilir, eğer</b>			
<b>Yetişkin ve pediyatrik hastalar</b>	Tedavi öncesi ortalamasının % 33'ünün daha üzerinde kalıyorsa	ve/veya	Düşüş <NAAS* (<90 mL/dk)
*NAAS: Normal Aralığın Alt Sınırı **NAÜS: Normal Aralığın Üst Sınırı			
Tedavi bireysel klinik duruma göre yeniden başlatılabilir.			
Tübüler fonksiyon göstergelerinin düzeylerinde anormallikler olduğu takdirde ve/veya klinik durumun gerektirmesi halinde dozun azaltılması ya da tedaviye ara verilmesi düşünülebilir :			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Proteinüri (test tedaviden önce yapılmalı ve daha sonra aylık olarak tekrarlanmalı)</li> <li>• Diyabeti olmayan hastalarda glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum ve urat düzeyleri, fosfatüri, aminoasidüri (gerekirse izlenebilir)</li> </ul>			
Renal tübülopati esas olarak, deferasiroks ile tedavi edilen beta-talasemi hastalığı bulunan çocuklarda ve ergenlerde görülmüştür.			
Dozun azaltılmasına ya da tedaviye ara verilmesine rağmen serum kreatinin düzeylerinde önemli artış devam ediyorsa ve ayrıca böbrek fonksiyonunun başka bir göstergesinde (örn., proteinüri, Fanconi Sendromu) inatçı anormallik varsa hasta bir böbrek hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir ve ek uzmanlık alanlarınca incelemeler (böbrek biyopsisi) de düşünülebilir.			
<u>Karaciğer fonksiyonu:</u>			
Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyon testi sonuçlarında yükselmeler gözlenmiştir. Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinçteki değişikliklerle ilgili ciddi durumlar, deferasiroksla tedavi edilen hastalarda özellikle çocuklarda ortaya çıkabilir. ZENO tedavisi sırasında zihinsel durumda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopatinin göz önüne alınması ve amonyak seviyelerinin ölçülmesi önerilir. Özellikle akut hastalığı olan çocuklarda, vücut sıvı hacmini tüketen olayları (ishal veya kusma gibi) yaşayan hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmasına özen gösterilmelidir. Karaciğer yetmezliği olgularının çoğu, önceden mevcut karaciğer sirozu dahil önemli morbiditesi olan hastalarda görülmüştür. Bununla birlikte, katkı faktörü ya da kötüleştirici faktör olarak ZENO'in rolü dışlanamaz (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, ZENO 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.			
ZENO, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Child-Pugh Sınıf C) (bkz. bölüm 5.2).			



<b>Tablo 4 Güvenlilik izleme tavsiyelerinin özeti</b>	
<b>Test</b>	<b>Sıklık</b>
Serum kreatinin düzeyi	Tedaviden önce iki kere Tedavinin birinci ayında veya doz modifikasyonundan sonra haftalık (formülasyon değişimi de dâhil). Daha sonra aylık
Kreatinin klerensi ve/veya plazma sistatin C	Tedaviden önce. Tedavinin birinci ayında veya doz modifikasyonundan sonra haftalık (formülasyon değişimi de dâhil). Daha sonra aylık
Proteinüri	Tedaviden önce Daha sonra aylık
Renal tübüler fonksiyonun diğer belirteçleri (şeker hastalığı olmayanlarda glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat düzeyleri, fosfatüri, aminoasidüri)	Gerektiğinde.
Serum transaminazları, bilirubin, alkalen fosfataz	Tedaviden önce. Tedavinin birinci ayında 2 haftada bir. Daha sonra aylık
İşitsel ve oftalmik testler	Tedaviden önce. Daha sonra her yıl
Vücut ağırlığı, boy ve cinsel gelişim	Terapiden önce. Pediatrik hastalarda her yıl

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

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

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

#### Gastrointestinal bozukluklar:

Deferasiroks tedavisi sırasında çocuklar ve adolesanlar dâhil olmak üzere hastalarda gastrointestinal (GI) kanama ve üst GI sistem ülserleri bildirilmiştir. Bazı hastalarda çoklu ülser görülmüştür (bkz. bölüm 4.8). Sindirim sistemi perforasyonu ile sonuçlanan ülserler hakkında raporlar bulunmaktadır. Ayrıca, ölümcül gastrointestinal hemorajiler, özellikle hematolojik malignitesi ve / veya düşük trombosit sayısı olan yaşlı hastalarda rapor edilmiştir. Hekimler ve hastalar ZENO tedavisi sırasında GI ülserasyon ve hemoraji belirti ve semptomları açısından

dikkatli olmalı ve ciddi bir GI advers olaydan şüphelenildiği takdirde derhal ilave tetkik ve tedaviye başlamalıdır. NSAİİ'ler, kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde ZENO kullanan hastalarda ve trombosit sayımı  $<50 \times 10^9/L$  olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

#### Deri rahatsızlıkları:

ZENO tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Çoğu vakada döküntüler kendiliğinden düzelir. Tedavinin durdurulmasını gerektiren daha şiddetli deri döküntüleri gelişen hastalarda ise tedaviye deri döküntüleri kaybolduktan sonra daha düşük dozda olmak üzere tekrar başlanabilir ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılabilir. Şiddetli vakalarda tedaviye yeniden başlanırken, kısa bir süre oral steroid tedavisine de başlanabilir. Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ile eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) da dahil olmak üzere hayatı tehdit eden veya ölümcül olabilecek ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SKAR) bildirilmiştir. Herhangi bir SCAR'dan şüpheleniliyorsa, ZENO derhal kesilmelidir ve tekrardan kullanılmamalıdır. Reçetelenirken hastalara ciddi cilt 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 ZENO tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir. Anaflaktik şok riski nedeniyle aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalarda deferasiroks tedavisine yeniden başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

#### Görme ve işitme:

Deferasiroks tedavisi sırasında işitme (işitme duyusunun azalması) ve göz (lens opasiteleri) bozukluklarının gelişebildiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). ZENO tedavisine başlanmadan önce bu nedenle, işitme testleri ve fundoskopisi dâhil görme testlerinin yapılması ve daha sonra da düzenli aralıklarla (her 12 ayda bir) tekrarlanması önerilir. Bu test sonuçlarında bozukluk görülürse, dozun azaltılması veya tedavinin durdurulması düşünülebilir.

#### Kan bozuklukları:

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

#### Dikkate alınacak diğer unsurlar:

Hastanın tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesi amacıyla serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi önerilir (bkz. bölüm 4.2). 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 takip edilen çocuklarda, deferasiroks kullanımı büyüme ve seksüel gecikme ile ilişkili bulunmamıştır (bkz. bölüm 4.8). Ancak pediatrik hastaların boyu, vücut ağırlığı ve seksüel gelişimi genel bir ihtiyat önlemi olarak düzenli aralıklarla (her 12 ayda bir) izlenmelidir.

Kardiyak disfonksiyon, aşırı demir yüklenmesinin bilinen bir komplikasyonudur. Aşırı demir yüklenmesi olan hastaların ZENO ile uzun dönem tedavisi süresince kalp işlevi izlenmelidir.

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

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Deferasiroks'un diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonlarının güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle diğer demir şelatör tedavileri ile kombine edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

##### Besinler ile etkileşim:

Yüksek yağlı besinlerle birlikte alındığında, deferasiroks film kaplı tabletin  $C_{maks}$  değeri artmıştır (% 29). ZENO, aç karnına veya hafif bir öğün ile, tercihen her gün aynı saatte alınabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

##### ZENO'nun sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar:

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

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

##### Midazolam ve diğer CYP3A4 tarafından metabolize edilen ajanlar ile etkileşim:

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

##### Repaglinid ve CYP2C8 tarafından metabolize edilen diğer ajanlar ile etkileşim:

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, deferasiroks (30 mg/kg/gün dağılan tablet formülasyonu tekrarlı doz) ve CYP2C8 substratı repaglinidin (0,5 mg tek doz) eşzamanlı uygulanması, repaglinidin EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla 2,3 kat (90% CI [2,03-2,63]) ve 1,6 kat (90% CI [1,42-1,84]) artışa yol açmıştır. Repaglinid için 0,5 mg'dan daha yüksek dozlar ile etkileşim belirlenmemiş olduğundan, deferasiroks ile repaglinidin eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. ZENO ve repaglinid birlikte uygulanacaksa, dikkatli bir klinik

izleme yapılmalı ve glikoz düzeyleri dikkatle kontrol edilmelidir. Deferasiroks ve paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasındaki etkileşim olasılığı dışlanamaz.

#### Teofilin ve CYP1A2 tarafından metabolize edilen diğer ajanlarla etkileşim:

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

#### Diğer bilgiler:

ZENO ve alüminyum içeren antiasitlerin birlikte kullanılması ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Deferasiroks'un alüminyum affinitesi demir affinitesinden daha düşük olmasına rağmen ZENO alüminyum içeren antasit preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır.

NSAİ'lar (yüksek doz asetil salisilik asit içerenler dahil), kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde ZENO kullanan hastalarda gastrointestinal toksisite riskini arttırabilir (bkz. bölüm 4.4). ZENO'nun antikoagülanlar ile eşzamanlı uygulanması da gastrointestinal kanama riskini yükseltebilir. Deferasiroks, bu maddeler ile kombine edildiğinde yakın klinik izlem gerekmektedir.

Deferasiroks ve busulfanın birlikte uygulanması, busulfan maruziyetinde (AUC) bir artışa neden olur, ancak etkileşimin mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Mümkünse, doz ayarlaması için bir busulfan test dozunun farmakokinetiği (AUC, klirens) değerlendirilmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ZENO, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5). Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların ZENO kullanırken ek veya alternatif hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemleri kullanmaları önerilir.

##### **Gebelik dönemi**

Önlem olarak ZENO gebelerde, açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır. Deferasiroks'un 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**

Deferasiroks'un insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deferasiroks'un hızlı ve yoğun biçimde sütle atıldığını göstermektedir. Çocuklar üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. ZENO kullanmakta olan annelerin, bebeklerini emzirmeleri önerilmez.

### **Üreme yeteneği (Fertilite):**

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

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

### Güvenlilik profili özeti:

Deferasiroks suda dağılılabilen tablet ile yapılan klinik çalışmalarda, kronik tedavi süresince en sık bildirilen reaksiyonlar yetişkin ve pediyatrik hastalarda gastrointestinal rahatsızlıklar (başta bulantı, kusma, diyare ya da abdominal ağrı) ve deri döküntüleridir. Diyare 2-5 yaş pediyatrik hastalarda ve yaşlı hastalarda daha sıklıkla bildirilmiştir. Doza bağlı olan bu reaksiyonlar, hemen her zaman için hafif-orta şiddettedir ve bunların neredeyse tümü, tedaviye devam edilse bile ortadan kaybolmaktadır.

Serum kreatinin düzeylerinde hafif, normal sınırlar içerisinde kalacak şekilde, ilerleyici olmayan yükselmeleri, hastaların yaklaşık % 36'sında görülmektedir. Bu advers reaksiyon da doza bağlıdır, çoğu zaman kendiliğinden kaybolur ve bazen, doz azaltıldığında ortadan kalkar (bkz. bölüm 4.4).

Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan erişkin ve pediyatrik beta-talasemi hastalarında tedavinin ilk yılı sırasında erişkin hastalarda ve pediyatrik hastalarda ortalama kreatinin klerensi düşüşü gözlemlenmiştir. Ancak bir yıldan uzun süreyle takip edilen hastalarda takip eden yıllarda ortalama kreatinin klerensinde başkaca bir düşüş gözlenmemiştir.

Karaciğer transaminazlarında yükselmeler olduğu bildirilmiştir. Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin takibi önerilmektedir. İşitme kaybı ve oküler lens opasiteleri sık gözlenmez ve yıllık muayeneler önerilir (bkz. bölüm 4.4).

ZENO kullanımı sırasında Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) de dahil olmak üzere hayatı tehdit eden veya ölümcül olabilecek ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SKAR) bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, ZENO tedavisinden sonra aşağıdaki Tablo 1'de listelenen advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

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

### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Pansitopeni<sup>1</sup>, trombositopeni<sup>1</sup>, aneminin kötüleşmesi<sup>1</sup>, nötropeni<sup>1</sup>

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve anjiyoödem dahil)<sup>1</sup>

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Bilinmiyor: Metabolik asidoz<sup>1</sup>

### **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: İşitme kaybı

### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar**

Yaygın olmayan: Larinkste ağrı

### **Gastrointestinal hastalıklar**

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

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

Seyrek: Özofajit

Bilinmiyor: Gastrointestinal perforasyon<sup>1</sup>, akut pankreatit<sup>1</sup>

### **Hepato-bilier hastalıklar**

Yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan: Hepatit, kolelitiyazis

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği<sup>1,2</sup>

### **Deri ve deri-altı doku hastalıkları**

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Pigmentasyon bozukluğu

Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)

Bilinmiyor: Stevens-Johnson sendromu<sup>1</sup>, aşırı duyarlılık vaskülit<sup>1</sup>, ürtiker<sup>1</sup>, alopesi<sup>1</sup>, eritema multiforme<sup>1</sup>, toksik epidermal nekroliz (TEN)<sup>1</sup>

### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Renal tübüler bozukluk<sup>2</sup> (edinilmiş Fanconi sendromu), glikozüri

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği<sup>1,2</sup>, tübülointerstisyel nefrit<sup>1</sup>, nefrolitiazis<sup>1</sup>, renal tübüler nekroz<sup>1</sup>

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinçteki değişikliklerle ilişkili ciddi durumlar bildirilmiştir.

#### Seçilen advers reaksiyonların tanımı:

Hastaların yaklaşık % 2'sinde safrataşı ve safrayla ilgili hastalıklar bildirilmiştir. Karaciğer transaminazlarının yükselmesi hastaların % 2'sinde bir advers etki olarak rapor edilmiştir. Hepatit düşündüren, üst normal sınırdan 10 kat daha yüksek transaminaz yükselmeler nadirdir (% 0,3). 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 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 (bkz. bölüm 4.4). Altta yatan safra koşulları ile ilgili kayıt olmaksızın ciddi akut pankreatit vakaları gözlenmiştir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda yüksek frekans işitme kaybı ve mercekli opasiteler (erken katarakt) nadir olarak gözlenmektedir (bkz. bölüm 4.4).

#### Transfüzyonel demir aşırı yüklemesinde kreatinin klerensi:

Transfüzyonel aşırı demir yüklemesi olan 2.102 erişkin ve pediatrik beta-talasemi hastasının, deferasiroks dağılabilir tabletlerle yapılan, beş yıla kadar süren iki randomize ve dört açık etiketli çalışmanın retrospektif meta analizinde, yetişkin hastalarda ortalama kreatin klerensi azalması, tedavinin birinci yılında % 13,2 (% 95 CI:-% 14,4 ila -% 12,1; n = 935) ve pediatrik hastalarda % 9,9 (% 95 CI:-% 11,1 ila -% 8,6; n = 1.142) olarak gözlenmiştir. Beş yıla kadar süreyle takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klerens düzeylerinde daha fazla bir düşüş görülmemiştir.

#### Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlu hastalarda klinik çalışma:

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklemesi olan hastalarda yapılan 1 yıllık bir çalışmada (suda dağılabilen tabletler 10 mg / kg / gün dozunda) ilaçla ilişkili en sık gözlenen advers olaylar diyare (% 9,1), kızarıklık (% 9,1) ve bulantı (% 7,3) dır. Anormal serum kreatinin ve kreatinin klerens değerleri hastaların sırasıyla % 5,5 ve % 1,8'inde bildirilmiştir. Hastaların % 1,8'inde karaciğer transaminazlarının başlangıç seviyesinin 2 katından ve normalin üst sınırının 5 katından yüksek olduğu 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.

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

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.

Özellikle çocuklar 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 mislini kullanan) vakaları bildirilmiştir. Bir vakada, doz aşımı dozun kesilmesini takiben uzun vadeli sonuçlar olmaksızın iyileşen subklinik hepatite yol açmıştır. Aşırı demir yüklü talasemi hastalarında 80 mg/kg'lık tek dozlar iyi tolere edilmiş ve yalnızca hafif bulantıya ve ishale neden olmuştur.

Aşırı demir yüklü talasemi hastalarında deferasiroks suda dağılabilen tabletin 80 mg/kg'lık tek dozu (56 mg/kg film kaplı tablet dozuna eşdeğer) iyi tolere edilmiş ve yalnızca hafif bulantıya ve ishale neden olmuştur.

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

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1 Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Demir şelate edici ajanlar

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 (suda dağılabilen tablet); kilo başına vücuttan günde sırasıyla 0,119, 0,329 ve 0,445 mg demir uzaklaştırılmasını sağlamıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Deferasiroks, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklemesi olan 411 erişkin (yaş≥16) ve 292 pediyatrik (2 ila <16 yaş arası) hastada araştırılmıştır. Pediyatrik hastalardan 52'si 2 ila



5 yaş arasındadır. Bu denekler, arka plandaki beta-talasemi, orak hücreli anemi ve diğer doğuştan ya da edinsel anemiler (myelodisplastik sendromlar, Diamond-Blackfan sendromu, aplastik anemi ve ender görülen diğer anemiler) nedeniyle transfüzyon uygulanan hastalardır.

Beta-talasemisi olan ve sık sık kan transfüzyonu uygulanan erişkin ve pediyatrik hastalarda günde 20 ve 30 mg/kg 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 sağlamıştır.

Günde 10 mg/kg deferasiroks'un (suda dağılabilen tablet) 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) deferasiroks ile 10-30 mg/kg/gün (dağılabilir tablet formülasyonu) 1 yıl süreyle uygulanmasının kalpteki demir seviyelerini de azaltabileceğini göstermektedir (ortalama olarak, MRI T2\*, 18,3'den 23 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 tabletin deferoksamin ile eşit etkinliğe sahip olduğunu göstermemiştir.

Bu çalışmaya ilişkin post-hoc analize göre, karaciğer demir konsantrasyonu  $\geq 7$  mg Fe/g ka olan ve deferasiroks suda dağılabilen tablet (20 ve 30 mg/kg) ya da deferoksamin (35 ila  $\geq 50$  mg/kg) ile tedavi edilen hasta alt grubunda eşit etkinlik kriterleri elde edilmiştir.

Ancak karaciğer demir konsantrasyonu  $< 7$  mg Fe/ka olan ve 5 ve 10 mg/kg deferasiroks suda dağılabilen tablet 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, protokolda 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 suda dağılabilen tablet dozu) deferoksamin kadar etkin olabilmektedir. Deferasiroks film kaplı tabletler için, 3:1'lik bir doz oranı düşünülebilir (diğer bir deyişle, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri olan deferasiroks film kaplı tabletlerin bir dozu). Ancak, bu doz uygulama önerisi klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca, karaciğer demir konsantrasyonu  $\geq 7$  mg Fe/g ka olan, çeşitli ender anemiler veya orak hücre hastalığının görüldüğü hastalarda 20 ve 30 mg/kg'a kadar deferasiroks suda dağılabilen tablet karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritinde, beta-talasemili hastalarda gözlenen benzer bir azalmaya yol açmıştır.

Transfüzyonel hemosiderozlu 2 ila <6 yaş arasındaki 267 çocuğun deferasiroks tedavisi aldığı 5 yıllık bir gözlemsel çalışmada, 2 ila <6 yaş arasındaki pediatrik hastalarda deferasiroks'un güvenlik ve tolerabilite profilinde, genel yetişkin ve yaşlı popülasyonla karşılaştırıldığında klinik olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Klinik olarak anlamlı olmayan farklılıklar art arda  $\geq 2$  durumda (% 3,1), serum kreatinin değerinde  $> \% 33$  ve normalin üst sınırının üzerinde artış ile alanin aminotransferaz (ALT) değerinde normalin üst sınırının 5 katından fazla artışı (% 4,3) içerir. Çalışmayı tamamlayan 145 hastanın sırasıyla % 20,0 ve % 8,3'ünde ALT ve aspartat aminotransferazdaki artış tek olay olarak bildirilmiştir.

Deferasiroks film kaplı ve suda dağılılabilen tabletlerin, transfüzyona bağlı talasemi veya miyelodisplastik sendromlu 173 erişkin ve pediatrik hasta güvenliğini değerlendiren bir çalışmada, 24 hafta tedavi uygulanmıştır. Film kaplı ve suda dağılılabilen tabletler için karşılaştırılabilir bir güvenlik profili gözlenmiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yükü olan hastalarda, deferasiroks suda dağılılabilen tablet ile tedavi 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir 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. Çalışma 145 erişkin ve 21 pediatrik hastayı kapsamaktadır. Primer etkililik parametresi, 12 aylık tedaviden sonra karaciğer demir konsantrasyonunda (KDK) başlangıçtan sonra gözlenen değişim olmuştur. İkincil etkililik parametrelerinden biri, başlangıç ve dördüncü çeyrek arasındaki serum ferritinindeki değişikliklerdir. Başlangıç dozu 10 mg/kg/gün olan deferasiroks (suda dağılılabilen tablet) toplam vücut demir göstergelerinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama olarak, deferasiroks suda dağılılabilen tabletlerle (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) karaciğer demir konsantrasyonunda 3,8 mg Fe/g ka azalma, plasebo verilen hastalarda 0,38 mg Fe/g ka artış ( $p < 0,001$ ) gerçekleşmiştir. Ortalama olarak serum ferritin, deferasiroks suda dağılılabilen tabletlerle (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) tedavi edilen hastalarda 222 mikrogram/L oranında azalmış ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 mikrogram/L artmıştır ( $p < 0,001$ ).

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

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

### Emilim:

Oral deferasiroks'un (suda dağılılabilen tablet formülasyonu) emiliminden sonra, doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşması için geçen süre ortanca değeri ( $t_{maks}$ ) 1,5-4 saat arasındadır. Deferasiroks tabletlerindeki (suda dağılılabilen tablet formülasyonu) deferasiroks'un mutlak biyoyararlanım (EAA) oranı, intravenöz dozunun % 70'i kadardır. Film kaplı tabletin mutlak biyoyararlanımı tespit edilmemiştir. Deferasiroks film kaplı tabletlerin biyoyararlanımı dağılılabilen tabletlere kıyasla % 36 daha fazladır.

Film kaplı tabletlerin sağlıklı gönüllülere açlık koşullarında ve az yağlı (yağ içeriği kalorinin % 10'undan azını sağlar) veya yüksek yağ (yağ içeriği kalorinin % 50'sinden fazlasını sağlar) içeren gıda etki araştırmasında, EAA ve  $C_{maks}$  değerleri, az yağlı yemekten sonra çok az düzeyde

azalmıştır (sırasıyla % 11 ve % 16). Yüksek yağlı bir yemekten sonra EAA ve  $C_{maks}$  değerleri artmıştır (sırasıyla % 18 ve % 29). Formülasyondaki değişikliğe bağlı olarak ve yüksek yağlı bir öğün etkisinden dolayı  $C_{maks}$ 'de artışlar birbirine eklenebilir. Bu nedenle film kaplı tabletlerin aç karna veya hafif bir yemekle alınması önerilir.

#### Dağılım:

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

#### Biyotransformasyon:

Deferasiroks'un ana metabolizma yolu, ardından safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılacağı glukuronidasyondur. Bu metabolizma sonucu meydana gelen glukuronidatların bağırsakta dekonjugasyonu ve tekrar emilimi (enterohepatik dolaşım) olasıdır. Deferasiroks'un insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeydedir (dozun yaklaşık % 8'i). Deferasiroks enterohepatik döngüye uğrar. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek deferasiroks dozundan sonra, kolestimamin uygulanması deferasiroks maruziyetinde (EAA) % 45 azalma ile sonuçlanmıştır.

Deferasiroks'un ana metabolik yolu olan glukuronidasyon, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Hidroksiüre, deferasiroks metabolizmasını *in vitro* inhibe etmez.

#### Eliminasyon:

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

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kararlı durum halinde deferasiroks'un  $C_{maks}$  and  $EAA_{0-24saat}$  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 ayarlandığı için bunun klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

#### Cinsiyet:

Kadınlarda deferasiroks'un 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:

Deferasiroks'un yaşlı (65 veya daha ileri yaşta) hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

Deferasiroks'un farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

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

Klinik bir çalışmada hafif hepatik bozukluğu (Child Pugh Sınıf A) olan hastalarda 20 mg/ kg tek doz deferasiroks suda dağılabilen tabletin ortalama EAA değeri normal hepatik fonksiyona sahip hastalarda bulunan değere kıyasla % 16 oranında artmışken, orta şiddette hepatik bozukluğu (Child-Pugh Sınıf B) olan hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tabletin EAA değeri normal hepatik fonksiyona sahip hastalarda bulunan değere kıyasla % 76 oranında artmıştır. Hafif veya orta şiddette hepatik bozukluğu olan hastalarda deferasiroks'un ortalama  $C_{maks}$  değeri normal hepatik fonksiyona sahip hastalarda bulunan değere kıyasla % 22 oranında artmıştır. Şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan bir hastada ilaca maruziyet 2,8 kat artmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.4).

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

In vitro genotoksisite testleri (Ames testi, kromozomal anomali testi) negatiftir. Deferasiroks ölümcül dozlarda, demir yüklenmemiş sıçanlarda karaciğerde olmasa da kemik iliğinde in vivo mikronükleus oluşumuna neden olmuştur. Bu tip etkiler daha önce demir yüklenmiş sıçanlarda gözlenmemiştir. Deferasiroks 2 yıllık bir çalışmada sıçanlara ve 6 aylık bir çalışmada p53+/- heterozigot farelere uygulandığında karsinojenik bulunmamıştır.

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

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Mikrokristalin Selüloz pH 101

Mikrokristalin Selüloz pH 102

Krospovidon (Kollidon CL)

Povidon K 30

Poloksamer 188

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum Stearat

Film Kaplama

Opadry II Mavi 85F20578

(Polivinil Alkol, PEG 3350, Titanyum Dioksit, Talk, FD&C Mavi #2/Indigo Karmin AL, Sarı Demiroksit); Krospovidon (Kollidon CL-SF)

## **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3 Raf ömrü**

24 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Şeffaf PVC/PE/PVDC- Al blisterlerde 30 tablet halinde karton kutuda ambalajlanarak sunulmaktadır.

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.  
Saray Mahallesi Dr. Adnan Büyükdeniz Caddesi No:14  
34768 Ümraniye / İSTANBUL  
Tel: 0 216 633 00 00  
Fax: 0 216 633 60 01

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/505

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 20.09.2018  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**