

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

DENİRAX 500 mg dağılıbilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir dağılıbilir tablet 500 mg Deferasiroks içerir.

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir) 475,92 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Dağılıbilir tablet.

Beyaz renkli, yuvarlak, düz, çentiksiz tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

DENİRAX ayrıca transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomları (α -talasemi intermedia, β -talasemi intermedia, hafif orta klinik bulgu veren birlikte geçişli talasemiler) olan 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronik demir yüklenmesinin (karaciğer demir konsantrasyonunun ≥ 5 mg/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritin düzeyinin > 800 $\mu\text{g/l}$ olması) tedavisinde endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu $< 3\text{mg/g}$ kuru ağırlık veya serum ferritin < 300 $\mu\text{g/l}$ olduğunda tedavi sonlandırılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi:

DENİRAX tedavisine, yaklaşık 20 ünite (yaklaşık 100 mL/kg) eritrosit süspansiyon 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 DENİRAX 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 DENİRAX 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 DENİRAX kullanılması düşünülebilir.

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

İdame dozu

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

30 mg/kg'lık dozlarda yeterince kontrol edilemeyen (örneğin serum ferritin düzeyleri sürekli 2500 mikrogram/L'nin üzerinde olan ve zaman içerisinde düşme eğilimi göstermeyen) hastalarda, 40 mg/kg'a kadar dozlar düşünülebilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda kullanılan deferasiroks ile uzun vadeli etkililik ve güvenilirlik 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 2,5 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 düşünölmelidir.

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) başlatılmaldır. 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 DENİRAX 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 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'lık doz artışları düşünölmelidir. 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 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 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:

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

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

DENİRAX böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır ve kreatinin klirensi <60 ml/dakikanın altında olan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği

DENİRAX şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Orta şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh B) hastalar için başlangıç dozu yaklaşık % 50 oranında azaltılmalıdır ve DENİRAX 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 pediyatrik hastalarda doz 10 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu hastalarda, aylık serum ferritin değerlendirmelerine ek olarak, aşırı şelasyonu önlemek için LIC ve serum ferritin daha yakından izlenmesi çok önemlidir (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 < 60 mL/dakika olan hastalarda,
- Diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonların güvenliliği saptanamamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda,
- Yüksek riskli miyelodisplastik sendromların bulunduğu durumlarda,
- Düşük performans durumu,
- İlerlemiş malignitelerin bulunduğu durumlarda,
- Trombosit sayısının 50×10^9 /l'den az olduğu durumlarda,
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda, kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- DENİRAX renal yetmezlik dahil olmak üzere renal bozukluğa; hepatik yetmezlik dahil olmak üzere hepatik bozukluğa ve gastrointestinal kanamaya neden olabilir.

- Böbrek fonksiyonu:

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

Klinik çalışmalar sırasında hastaların yaklaşık %36'sında serum kreatinin düzeyinde arka arkaya 2 ve daha fazla kez \geq %33'ün üzerinde, bazı durumlarda normal aralığın üst sınırının üzerine çıkan artışlar meydana gelmiştir. Bunların doza bağımlı olduğu görülmüştür. Serum kreatinin artışı olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde değerler, doz ayarlaması ile birlikte $<$ %33 düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik grupta serum kreatinin artışı her zaman dozun azaltılması ya da kesilmesine yanıt vermemiştir. Deferasiroks'un pazarlama sonrası kullanımı sırasında akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Böbrek fonksiyonunda bozulma, pazarlama sonrası olgularının bazılarında, geçici ya da kalıcı diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine neden olmuştur.

Serum kreatinin düzeylerindeki artışın nedenleri açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu nedenle, eşzamanlı olarak böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan ya da yüksek dozda DENİRAX 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 dağılabilir 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, DENİRAX ile tedaviye başlamadan önce, tedavi başlatıldıktan veya modifiye edildikten sonraki ilk bir ayda haftada bir, ardından ayda bir izlenmelidir. Önceden mevcut böbrek hastalıkları olan hastalar ve böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan hastalar, komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altında olabilirler. Diyare ya da kusma gelişen hastalarda yeterli hidrasyonun sürdürülmesine dikkat edilmelidir.

Deferasiroks ile tedavi sırasında meydana gelen metabolik asidoza ilişkin pazarlama sonrası raporlar alınmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülopati (Fanconi sendromu) veya diyare ya da asit baz dengesi bozukluğunun bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur. Asit-baz dengesi bu popülasyonlarda klinik açıdan endike olduğu şekilde izlenmelidir. Metabolik asidoz gelişen hastalarda DENİRAX tedavisinde kesinti düşünülmelidir.

Erişkin hastalarda, arka arkaya iki vizitte serum kreatinin düzeyinde, tedavi öncesi ölçümlerin

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

Doz düşürüldükten sonra erişkin ve pediyatrik hastalarda serum kreatinin düzeyinde, tedavi öncesi ölçümlerin ortalamasından >%33 oranında bir artış gözlenmeye devam ediyorsa ve/veya hesaplanan kreatinin klirensi, normal aralığın altına düşerse, tedaviye ara verilmelidir. Birey bazında klinik şartlara bağlı olarak tedaviye yeniden başlanabilir.

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

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

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

- 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 hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinç değişiklikleri ile ilişkili vakalar meydana gelebilir. DENİRAX 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 sirozu dahil önemli morbiditesi olan hastalarda görülmüştür. Bununla birlikte, DENİRAX'ın karaciğer yetmezliği gelişmesinde ya da yetmezliğin kötüleşmesinde rolünün olabileceği dışlanamaz (bkz. bölüm 4.8).

Serum transaminazlar, bilirubin ve alkalın fosfatazın tedavi başlatılmadan önce, ilk ay

süresince 2 haftada bir ve ardından ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir. Serum transaminaz düzeylerinde başka sebepler ile ilişkilendirilemeyen kalıcı ve progresif yükselme olduğu takdirde, DENİRAX 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.

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

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

Güvenlilik Takibi İçin Öneriler

Test	Takip Sıklığı
Serum kreatinin,	Tedaviden önce iki kez. Tedavinin ilk ayında, Doz veya formülasyon değişikliği yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Kreatinin klerensi ve/veya plazma sistatin C	Tedaviden önce, Tedavinin ilk ayında, Doz veya formülasyon değişikliği yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Proteinüri	Tedaviden önce, Daha sonra her ay
Renal tübüler fonksiyonu ile ilgili diğer testler (diyabetik olmayanlarda glikozüri, ve serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat seviyesinin düşmesi, fosfatüri aminoasidüri)	Gerekli olduğunda.
Serum transaminazlar, bilirubin, alkalın fosfataz.	Tedaviden önce, Tedavinin ilk ayında her 2 haftada bir, Sonrasında ayda bir defa.
İşitme ve görme ile ilgili testler.	Tedaviden önce, Sonrasında yılda bir defa.
Kilo, boy ve cinsel gelişim.	Tedaviden önce Pediatrik hastalarda yılda bir defa.

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

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili çocuklarda veriler kısıtlıdır. Sonuç olarak, DENİRAX 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 DENİRAX ile tedavi etmeden önce hekim bu tip hastalarda uzun vadeli maruziyetin sonuçlarının halihazırda bilinmediğinin bilincinde olmalıdır.

Gastrointestinal rahatsızlıklar:

Deferasiroks tedavisi sırasında çocuklar ve adolesanlar dahil olmak üzere hastalarda gastrointestinal (GI) kanama ve üst GI sistem ülserleri bildirilmiştir. Sindirim sistemi perforasyonu ile sonuçlanan ülserler hakkında raporlar bulunmaktadır. Özellikle, ilerlemiş hematolojik maligniteleri ve/veya düşük trombosit sayımları olan yaşlı hastalarda olmak üzere, ölümcül GI hemorajileri bildirilmiştir. Bazı hastalarda çoklu ülser görülmüştür (bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler). Hekimler ve hastalar DENİRAX 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 DENİRAX kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Deri rahatsızlıkları:

DENİRAX tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Döküntüler çoğu durumda kendiliğinden kaybolur. Tedavinin durdurulmasını gerektiren daha şiddetli deri döküntüleri gelişen hastalarda tedaviye deri döküntüleri kaybolduktan sonra daha düşük dozda olmak üzere tekrar başlanabilir ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılabilir. Şiddetli vakalarda tedaviye yeniden başlanırken, kısa bir süre oral steroid tedavisi de kullanılabilir.

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 DENİRAX derhal bırakılmalı ve tekrar başlatılmamalıdır. Reçete edilirken hastalara şiddetli deri reaksiyonlarının belirtileri ve semptomları hakkında bilgi verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

Deferasiroks tedavisi sırasında nadir eritema multiforme vakaları rapor edilmiştir.

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

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Deferasiroks kullanan hastalarda vakaların çoğunda tedavinin ilk ayında meydana gelen ciddi

aşırı duyarlılık (anafilaksi ve anjiyoödem gibi) reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Eğer bu tür reaksiyonlar meydana gelirse DENİRAX tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir. Anafilaktik şok riski nedeniyle, aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamış olan hastalarda deferasiroksa tekrar başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Görme ve işitme:

Deferasiroks tedavisi sırasında işitme (işitme duyusunun azalması) ve göz (lens opasiteleri, katarakt, göz içi basıncında artış, retina bozuklukları) bozukluklarının gelişebildiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). DENİRAX tedavisine başlanmadan önce bu nedenle, işitme testleri ve funduskopi 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 İstenmeyen etkiler). Bununla birlikte, katkıda bulunan ya da alevlendirici rolü göz ardı edilemez. Sitopeni gelişen hastalarda sitopeninin tam nedeni anlaşılana kadar DENİRAX tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir. Tüm hastalarda kan sayımları izlenmelidir. DENİRAX trombosit sayıları $50 \times 10^9/l$ 'nin altında olan hastalarda kontrendikedir.

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 Pozoloji ve uygulama şekli). 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.

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

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

Laktoz içeriği:

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

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.

Gıda ile etkileşim:

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

DENİRAX'un sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar:

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

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

CYP3A4 tarafından metabolize edilen midazolam ve diğer ajanlar ile etkileşimi:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, deferasiroks dağılabilir 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 bağlı olarak, deferasiroks CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen maddeler ile (örneğin; siklosporin, simvastatin, hormonal doğum kontrol hapları, bepridil, ergotamin, alfentanil, aprepitant, budesonid, buspiron, konivaptan, darifenasin, darunavir, dasatinib, dihidroergotamin, dronedaron, eletriptan, eplerenon, everolimus, felodipin, fentanil, indinavir, flutikazon, lopinavir, lovastatin, lurasidon, maravirok, midazolam, nisoldipin, pimozid, ketiyapin, kinidin, sakonavir, sildenafil, sirolimus, takrolimus, tolvaptan, tipranavir, triazolam, tikagrelor ve vardenafil) 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 AUC ve C_{max} değerlerini sırasıyla yaklaşık 2,3 kat (%90 GA [2,03 2,63]) ve 1,6 kat (%90 GA [81,42 1,84]) artırmıştır.

Repaglinid için 0,5 mg'dan yüksek dozajlar 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 DENİRAX ve teofilin eşzamanlı olarak kullanıldığında teofilin konsantrasyonu takibi ve olası teofilin doz azaltımı düşünülmelidir. Deferasiroks ve diğer CYP1A2 substratları (aloksetron, 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 DENİRAX 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 DENİRAX kullanan hastalarda gastrointestinal toksisite riskini arttırabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

DENİRAX'ın antikoagülanlar ile eşzamanlı uygulanması da gastrointestinal kanama riskini yükseltebilir. 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.

Deferasiroks konsantrasyonunda olası bir düşüş nedeniyle safra asidi sekestranlarının (örn. kolestiramin, colesevelam, colestipol) DENİRAX ile eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. Eğer bu ajanların bir arada uygulanması şart ise, DENİRAX'ın başlangıç dozunun artırılması göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca serum ferritin düzeyleri ile klinik yanıtların ileride yapılabilecek doz değişiklikleri için izlenmesi gereklidir.

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)

DENİRAX, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri). Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların, DENİRAX kullandıkları sırada ek veya alternatif hormonal olmayan bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

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

Önlem olarak, açıkça gerekli olmadığı sürece gebelik sırasında DENİRAX'ın kullanılmaması önerilir.

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

Deferasiroksun gebelik ve laktasyon sırasında hayvanlara uygulanması sonucunda, önerilen insan maruziyetinin altındaki maruziyetlerde doğan yavru canlılığında azalma ve erkek yavrularda renal anormalliklerde artış meydana gelmiştir. DENİRAX gebelik sırasında ancak potansiyel fayda, fetüse potansiyel riske gerekçe sağladığı takdirde kullanılmalıdır.

Embriyofetal gelişim çalışmalarında gebe sıçanlar ve tavşanlara organogenez dönemi sırasında mg/m² bazında maksimum önerilen insan dozunun (MRHD) 0,8 katına kadar olan dozlarda (sıçanlarda 100 mg/kg/gün ve tavşanlarda 50 mg/kg/gün) oral deferasiroks verilmiştir. Bu dozlar maternal toksisite ile sonuçlanmıştır fakat fetal hasar gözlenmemiştir.

Bir prenatal ve postnatal gelişim çalışmasında gene sıçanlara organogenezden laktasyonun 20. gününe kadar mg/m² bazında MRHD'nin 0,08, 0,2 ve 0,7 katına kadarki dozlarda (10, 30 ve 90 mg/kg/gün) günlük oral deferasiroks verilmiştir. mg/m² bazında MRHD'nin 0,7 katında maternal toksisite, yavru kaybı ve doğan yavru canlılığında azalma görülmüş ve mg/m² bazında MRHD'nin 0,2 katında erkek yavrularda renal anormalliklerde artış meydana gelmiştir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deferasiroksun ve metabolitlerinin hızlı ve yoğun biçimde sütle atıldığını göstermektedir. Doğan yavrular üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Deferasiroksun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. DENİRAX 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 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %26 kadarında gelişen ve daha çok bulantı, kusma, diyare veya karın ağrısı şeklinde olan gastrointestinal hastalıklarla, hastaların yaklaşık %7'sinde görülen deri döküntüsü, uzun süreli deferasiroks tedavisi sırasında erişkin ve pediatrik hastalarda en fazla bildirilen advers reaksiyonlardır. Diyare 2 ila 5 yaşındaki pediatrik hastalarda ve yaşlılarda daha yaygındır. Doza bağlı olan bu reaksiyonlar, hemen her zaman için hafif-orta şiddettedir ve bunların neredeyse tümü, tedaviye devam edilse bile ortadan kaybolmaktadır.

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 olmadığu 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 aşağıdaki Tablo 1'de listelenen advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek $\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Pansitopeni¹, trombositopeni¹, anemi kötüleşmesi¹, nötropeni¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödem dahil)¹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik asidoz¹

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: Sağırılık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Laringeal 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 perforasyon¹, akut pankreatit¹

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 Sendromu¹, hipersensitiv vaskülit¹, ürtiker¹, alopesi¹, eritema multiforme¹, toksik epidermal nekroliz (TEN)¹

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Renal tübülör bozukluk² (Edinsel Fanconi sendromu), glikozüri

Bilinmiyor: Akut renal bozukluk^{1 2}, tübülointerstisyel nefrit¹, nefrolityazis¹, renal tübülör

nekroz¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

¹Pazarlama 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.

²Hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinç değişiklikleri ile ilişkili şiddetli formlar bildirilmiştir.

Safra taşı ve safrayla ilgili hastalıklar hastaların yaklaşık %2'sinde rapor edilmiştir. Karaciğer transaminazlarının yükselmesi hastaların % 2'sinde bir advers etki olarak rapor edilmiştir. Hepatit düşündürülen, üst normal sınırdan 10 kat daha yüksek transaminaz yükselmeleri, (% 0,3) nadirdir. Pazarlama sonrası deneyimlerde özellikle önceden var olan karaciğer sirozlu hastalarda deferasiroks ile bazen ölümcül seviyede olan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası metabolik asidoz raporları alınmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülöpato (Fanconi sendromu) veya diyare ya da asit baz dengesi bozukluğunun bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur. Safra ile ilgili alta yatan durumların belgelenmediği ciddi akut pankreatit vakaları gözlenmiştir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, deferasiroks 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 sürelerle sahip iki randomize ve dört açık etiketli çalışmada deferasiroks ile tedavi edilen transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan 2102 erişkin ve pediyatrik 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 pediyatrik hastalarda %9,9'luk (%95 GA: %11,1 ila %8,6; n=1142) ortalama kreatinin klirensi azalmaları gözlenmiştir. Beş yıla kadar takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klirensinde başka 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 dağılabilir tabletler), ishal (%9.1), döküntü (%9,1) ve bulantı (%7,3) çalışma ilacı ile ilişkili en sık advers olaylar olmuştur. Anormal serum kreatinin ve kreatinin klirens değerleri hastaların sırasıyla %5,5 ve %1,8'sinde bildirilmiştir. Karaciğer transaminazlarında başlangıcın 2 katından ve normalin üst sınırının 5 katından daha fazla yükselmeler hastaların %1,8'sinde bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

İki klinik çalışmada, deferasiroks ile 5 yıla kadar tedavi edilen pediyatrik 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 tübülöpato bildirilmiştir. Pazarlama sonrası raporlarda, çocuklarda yüksek oranda Fanconi Sendromu kaynaklı metabolik asidoz vakaları meydana gelmiştir.

Başta çocuklar ve adolesanlar olmak üzere 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

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, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklemesi olan 411 erişkin (yaş ≥ 16) ve 292 pediyatrik (2 ila < 16 yaş arası) hastalarda araştırılmıştır. Pediyatrik hastalardan 52'si 2 ila 5 yaşındadır. Bu hastalar, 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 deferasiroks dağılabilir 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 dağılabilir 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 (dağılabilir tablet formülasyonu) ile 1 yıl süreli tedavinin kalpteki demir düzeylerini azalabileceğini de göstermektedir (ortalama olarak, MRG T2* 18,3 milisaniyeden 23 milisaniyeye yükselmiştir).

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

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

Klinik öncesi ve klinik çalışmalara göre, deferasiroks 2:1 doz oranında kullanıldığında (yani, deferoksamin dozunun yarısı kadar deferasiroks dozu) deferoksamin kadar etkin olabilmektedir. Ancak, bu doz uygulama önerisi klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir.

Ayrıca, karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g ka olan, çeşitli ender anemiler veya orak hücre hastalığının görüldüğü hastalarda 20 ve 30 mg/kg'a kadar deferasiroks dağılıbilir tablet ile karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritinde, beta-talasemili hastalarda gözlenen 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 hemosideroz görülen 267 çocuğun deferasiroks kullandığı 5 yıllık bir gözlemsel çalışmada, genel yetişkinlere ve daha büyük pediyatrik popülasyona kıyasla 2 ila <6 yaşındaki pediyatrik 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 deferasiroksun güvenlilik ve tolerabilite profilinde klinik anlamlı farklar görülmemiştir. Çalışmayı tamamlayan 145 hastanın sırasıyla 20% ve $8,3\%$ 'ünde ALT ve aspartat aminotransferazda artışa dair bir seferlik olaylar bildirilmiştir.

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

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yükü olan hastalarda deferasiroks dağılıbilir 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 pediyatrik 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 dağılıbilir tablet toplam vücut demiri belirteçlerinde azalmalara yol açmıştır. Ortalamada karaciğer demir konsantrasyonu deferasiroks dağılıbilir 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 ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 222 $\mu\text{g/l}$ azalırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 $\mu\text{g/l}$ artırmıştır ($p<0,001$).

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

randomizasyon yapılmıştır.

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

Toplam 166 hasta randomize edilmiştir. Demografik özellikler iyi dengelenmiştir. Esas altta yatan hastalık; 95 hastada (%57,2) beta-talasemi intermedia ve 49 hastada (%29,5) HbE beta-talasemi olmuştur. Başlangıçtan 52. haftaya kadar karaciğer demir konsantrasyonundaki değişim şeklindeki birincil sonlanım noktası, plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde her iki Deferasiroks tedavi grubu yararına olmuştur (Tablo 5). Ayrıca, 10 mg/kg/gün dozu yararına Deferasiroks'un istatistiksel anlamlı bir doz etkisi gözlenmiştir.

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

	Deferasiroks 5 mg/kg/gün (N=55)	Deferasiroks 10 mg/kg/gün (N=55)	Plasebo (N=56)
Başlangıca göre değişim			
Değerlendirmeye uygun hastaların sayısı	51	54	54
En düşük kareler ortalaması	-1,95	-3,8	0,38
Standart hata	0,5	0,484	0,486
%95 güven aralığı	-2,94, -0,96	-4,76, -2,85	-0,59, 1,34
Deferasiroks - Plasebo farkı			
En düşük kareler ortalaması	-2,33	-4,18	-
Standart hata	0,7	0,687	-
%95 güven aralığı (1)	-3,89, -0,76	-5,71, -2,64	-
p-değeri (2)	0,001	<0,001	-
10 mg/kg Deferasiroks - 5 mg/kg Deferasiroks farkı			
En düşük kareler ortalaması	-	-1,85	-
Standart hata	-	0,695	-
%95 güven aralığı	-	-3,22, -0,48	-
p-değeri (3)	-	0,009	-

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

(1) Dunnett ayarlaması kullanılarak iki yönlü simültane güven aralıkları

(2) LIC'deki ortalama azalmanın, plaseboya göre deferasiroks uygulanırken daha fazla olmadığı hipotezini test eden Dunnett ayarlaması olan tek yönlü p-değeri. Kritik alfa düzeyi: 0,025

(3) LIC'deki değişimin, iki deferasiroks grubunda aynı olduğu hipotezini test eden iki yönlü p-değeri. Kritik alfa düzeyi: 0,05

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

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

Birincil etkinlik sonucu, net bir doz-yanıt etkisi olduğunu gösteren ek analizlerle desteklenmiştir; bu etki, 5 mg/kg/gün deferasiroks grubuna kıyasla 10 mg/kg/gün deferasiroks grubunda ≥ 3 mg Fe/g ka LIC azalması olan hastaların daha yüksek oranda olmasıyla gösterilmiştir (sırasıyla %56,4'e karşı %32,7). Buna ek olarak, 5 mg/kg/gün deferasiroks grubuna (%25,5) kıyasla 10 mg/kg/gün Deferasiroks grubunda (%49,15) yaklaşık iki kat daha fazla hastada başlangıç ile 52. hafta arasında LIC'nin \geq %30 azaldığı bildirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deferasiroks, bir demir şelatörüdür. Deferasiroks, beyaz ila hafif sarımsı renkte tozudur. Molekül ağırlığı 373,4g/mol'dür.

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. Deferasiroksun ana metabolik yolak glukuronidasyonu, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (dozun yaklaşık %8'i) gözükmemektedir. Hidroksiüre, deferasiroks metabolizmasını *in vitro* inhibe etmez. Deferasiroks enterohepatik döngüye uğrar. Sağlıklı

gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek deferasiroks dozundan sonra, kolestiramin uygulanması deferasiroks maruziyetinde (EAA) % 45 azalma ile sonuçlanmıştır.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kararlı durum halinde deferasiroksun C_{maks} ve $EAA_{0-24saat}$ değerleri dozla yaklaşık olarak lineer bağlantılı 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 erişkinlerdekenden düşük olduğu bulunmuştur. Altı yaşından küçük çocuklardaki maruziyet, erişkinlerdekenden %50 kadar daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Cinsiyet:

Kadınlarda deferasiroksun görünürdeki klerensi, erkeklere kıyasla %17,5 oranında daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun, klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Geriyatrik popülasyon:

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

Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

Deferasiroksun farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Hafif hepatik bozukluğu (Child Pugh A) olan 6 gönüllüde deferasiroksun ortalama AUC değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değere kıyasla % 16 oranında artmışken, orta şiddette hepatik bozukluğu (Child-Pugh B) olan 6 gönüllüde deferasiroksun AUC değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değer kıyasla % 76 oranında artmıştır. Hafif veya orta şiddette hepatik bozukluğu olan gönüllülerde deferasiroksun ortalama C_{maks} değeri normal hepatik fonksiyona sahip gönüllülerde bulunan değere kıyasla % 22 oranında artmıştır. Şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda maruziyet 2,8 kat artmıştır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Normalin üst sınırının 5 katına kadar olan karaciğer transaminaz düzeyleri, deferasiroks farmakokinetiği üzerinde etkili olmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Klinik-öncesi veriler güvenilirlik 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. 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 pozitifdir (V79 taraması). Deferasiroks ölümcül dozlarda, demir yüklenmemiş sıçanlarda karaciğer olmasa da kemik iliğinde *in vivo* mikronükleus oluşumuna neden olmuştur. Bu tip etkiler daha önce demir yüklenmiş sıçanlarda gözlenmemiştir. Deferasiroks 2 yıllık bir çalışmada sıçanlara ve 6 aylık bir çalışmada p53+/- heterozigot farelere uygulandığında karsinogenik bulunmamıştır.

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (inek sütünden elde edilmiştir)

Povidon

Mikrokristal sellüloz

Krospovidon

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

Sodyum lauril sülfat

6.2 Geçimsizlikler

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

6.3 Raf ömrü

48 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Costa Sağlık Spor Hizmetleri Tic. Ltd. Őti.

Veysel Karani Mah.Kanuni Cad.

No: 3/B-1 Sancaktepe/İstanbul

Tel: 0 (216) 564 82 00

Fax: 0 (216) 564 82 99

8. RUHSAT NUMARASI

2022/347

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30.06.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ