

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 beta talasemi majör hastalığı bulunan 6 yaş ve üzeri hastalarda, sık kan transfüzyonlarına (≥ 7 ml/kg/ay paketlenmiş kırmızı kan hücresi) bağlı kronik aşırı demir yüklenmesinin tedavisinde endikedir.

ZENO ayrıca kan transfüzyonuna bağlı kronik aşırı demir yüklenmesinin tedavisinde deferoksamin tedavisinin kontrendike olduğu ya da yetersiz kaldığı aşağıdaki hasta gruplarında da endikedir:

- Sık kan transfüzyonlarına (≥ 7 ml/kg/ay paketlenmiş kırmızı kan hücresi) bağlı demir yüklenmesi olmuş beta talasemi majör hastalığı bulunan 2-5 yaş arası pediyatrik hastalarda,
- Seyrek kan transfüzyonlarına (< 7 ml/kg/ay paketlenmiş kırmızı kan hücresi) bağlı demir yüklenmesi olmuş beta talasemi majör hastalığı bulunan 2 yaş ve üzeri pediyatrik ve yetişkin hastalarda,
- Diğer anemileri olan yetişkin ve 2 yaş ve üzeri pediyatrik hastalarda

ZENO ayrıca kan transfüzyonu gerektirmeyen talasemi semptomları olan 10 yaş ve üzeri hastalarda, deferasiroks tedavisinin kontrendike olduğu ya da yetersiz kaldığı şelasyon tedavisi gereken kronik aşırı demir yüklenmesinin tedavisinde de endikedir.

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 dağılabilen tablet formülasyonuna göre daha yüksek biyoyararlanım özelliği gösterir. (bkz. Bölüm 5.2). Suda dağılabilen tableten 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 1 Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklemesi için önerilen dozlar

	Film kaplı tablet / Granül	Suda dağılabilen tablet	Transfüzyonlar	Serum ferritin
Başlangıç dozu	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün	20 ünite PRBC* den sonra (yaklaşık 100 ml/kg)	>1.000 mikrogram/L
Alternatif başlangıç dozları	21 mg/kg/gün	30 mg/kg/gün	>14 ml/kg/ay PRBC* (yaklaşık >4 ünite/ay yetişkin için)	
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	<7 ml/kg/ay PRBC* (yaklaşık <2 ünite /ay yetişkin için)	
Deferoksamin ile iyi yönetilen hastalar için	Deferoksamin dozunun %35'i	Deferoksamin dozunun yarısı		
Takip				Aylık
Hedef aralığı				500-1.000 mikrogram/L
Ayarlama basamakları (her 3-6 ayda)	Artış			>2.500 mikrogram/L
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün		
	28 mg/kg/gün e kadar	40 mg/kg/gün e kadar		
	Azalış			
3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün		<2.500 mikrogram/L	

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

* PRBC : Paketlenmiş kırmızı kan hücresi

Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı kronik aşırı demir yüklenmesinin ZENO Film Kaplı Tablet ile tedavisinde önerilen başlangıç dozu 14 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 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.

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 ile geçmelidir). 14 mg/kg/gün dozundan daha düşük dozlarda hastanın cevabı izlenmeli ve yeterli etkinlik elde edilemediğinde doz artışı göz önüne alınmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

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 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 artıma (maksimum 40 mg/kg'a) tatmin edici bir kontrol sağlamayabilir ve alternatif tedavi seçenekleri dikkate alınabilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda tatmin edici bir kontrol elde edilemezse, bu dozlarda tedavi sürdürülmemeli ve mümkün olduğunda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 28 mg/kg'dan daha yüksek dozlar, bu düzeydeki dozlarda klinik tecrübeler sınırlı olduğundan önerilmemektedir.

21 mg/kg'dan yüksek dozlarda tedavi edilen hastalarda, kontrol elde edildiğinde (örn., serum ferritin düzeyleri tutarlı olarak 2.500 mikrogram/L'nin altında ve zaman içerisinde azalma eğilimi gösteriyor) dozda 3,5 ila 7 mg/kg'lık basamaklar halinde azaltmalar düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyi hedef değere ulaşmış (genellikle 500 ve 1.000 mikrogram/L arasında)

olan hastalarda, serum ferritin düzeylerinin hedef aralıklarda tutulması için dozun 3,5 ila 7 mg/kg adımlarla azaltılması düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyleri sürekli olarak 500 mikrogram/L'nin altında bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir. (bkz. Bölüm 4.4).

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları:

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

Deferasiroks film kaplı tablet, deferasiroks suda dağılılabilen tablet formülasyonuna göre daha yüksek biyoyararlanım özelliği gösterir (bkz Bölüm 5.2). Suda dağılılabilen tableten 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 2 Transfüzyona bağlı olmayan aşırı demir yüklemesi için önerilen dozlar

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

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

Başlangıç dozu:

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

Doz ayarlamaları:

Serum ferritinin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir.

Hastanın KDK değeri ≥ 7 mg Fe/g ka ise veya serum ferritin düzeyi sürekli >2.000 mikrogram/L ise ve azalma eğilimi göstermiyorsa ve de hasta bu ilacı iyi tolere ediyorsa, tedavinin her 3 ila 6 ayında 3,5 ila 7 mg/kg'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 ≤ 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 ≤ 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. Demir biriken hastaların, tatmin edici bir vücut demir seviyesine ulaştıktan sonra tekrar tedavi edilmesine dair bir veri mevcut değildir ve bu nedenle tekrar tedavi önerilemez.

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. 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 çok önemlidir. Serum ferritin ≤ 800 mikrogram/L olduğunda KDK üç ayda bir izlenmelidir.

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

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 hastalarda dikkatle kullanılmalıdır (bkz Bölüm 4.4 ve 5.2). Karaciğer fonksiyonu, bütün hastalarda tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve bundan sonra ayda bir izlenmelidir (bkz Bölüm 4.4).

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 ta alabilirler. Bu şekilde hazırlandıktan sonra doz hemen alınmalıdır, daha sonra alınmak üzere bekletilmemelidir.

ZENO Film Kaplı Tablet, günde 1 defa, tercihen hergün aynı saatte ve aç karnına ya da hafif bir öğün 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 <60mL/dakika olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**Renal fonksiyon**

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, 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 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 dağılabilir 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 pediatriklerde Schwartz formülü ile hesaplanan) ve/veya plazma sistatin C düzeyleri, **ZENO ile tedavi başlatıldıktan veya modifiye edildikten sonraki ilk bir ayda haftada bir, ardından ayda bir izlenmelidir.** Önceden mevcut böbrek hastalıkları olan hastalar ve böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan hastalar, komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altında olabilirler. Diyare ya da kusma gelişen hastalarda yeterli hidrasyonun sürdürülmesine dikkat edilmelidir.

Deferasiroks ile tedavi sırasında meydana gelen metabolik asidoza ilişkin pazarlama sonrası raporlar 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.

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

	Serum kreatinin		Kreatinin klerensi
Tedavi öncesi	İki kere (2x)	ve	Bir kere (1x)
Kontrendike			<60 mL/dk
Takip			
Tedaviye başladıktan sonra ya da doz modifikasyonundan sonra ilk ay (formülasyon değişimi dahil)	Haftalık	ve	Haftalık
Daha sonra	Aylık	ve	Aylık
Günlük dozun azaltılması 7 mg/kg/gün (Film kaplı tablet formülasyonu), Eğer takip edilen iki renal parametre iki ardışık kontrolde gözlemlenirse ve başka nedenlerle açıklanamazsa			
Yetişkin hastalar	Tedavi öncesi ortalamasının %33 üzeri	ve	Düşüş <NAAS* (<90 mL/dk)
Pediyatrik hastalar	>Yaşa uygun NAÜS**	ve/veya	Düşüş <NAAS* (<90 mL/dk)
Doz azaltılmasından sonra, tedavi kesilir, eğer			
Yetişkin ve pediyatrik hastalar	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 :

- Proteinüri (test tedaviden önce yapılmalı ve daha sonra aylık olarak tekrarlanmalı)

- Diyabeti olmayan hastalarda glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum ve ürat düzeyleri, fosfatüri, aminoasidüri (gerekirse izlenebilir)

Renal tübülöpato 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.

Karaciğer fonksiyonu:

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. Karaciğer yetmezliği olgularının çoğu, önceden mevcut karaciğer sirozu dahil önemli morbiditesi olan hastalarda görülmüştür. Bununla birlikte, katkı faktörü ya da kötüleştirici faktör olarak ZENO'nun rolü dışlanamaz (bkz. Bölüm 4.8).

Serum transaminazlar, bilirubin ve alkalin fosfatazin 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 Sınıfı C) (bkz. Bölüm 5.2).

Tablo 4 Güvenlilik izleme tavsiyelerinin özeti

Test	Sıklık
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 cystatin 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 tübül 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, boyu ve cinsel gelişim	Terapiden önce. Pediatrik hastalarda her yıl

Yaşam süresi kısa olması beklenen hastalarda (örn., yüksek risk miyelodisplastik sendromlar (MDS, kemik iliği ile kan hücrelerinin üretiminin azalması)), özellikle komorbiditelerin advers olaylar riskini artırabileceği durumlarda, ZENO'nun faydaları sınırlı olabilir ve riskler daha ağır basabilir. Bu nedenle, Miyelodisplastik sendromun ilerlemiş bir aşamasındaki veya ileri kansere sahip hastalarda ZENO 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. Özellikle, ilerlemiş hematolojik maligniteleri ve/veya düşük trombosit sayımları olan yaşlı hastalarda olmak üzere, ölümcül GI hemorajileri de bildirilmiştir. 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 tedavisi de kullanılabilir. 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. 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 reaksiyonlar şiddetli ise ZENO tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir. Anaflaktik şokun risklerine bağlı aşırı duyarlılık reaksiyonu gelişen hastalara deferasiroks tedavisi 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 fundoskopi 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 vermek düşünülmelidir.

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

Klinik çalışmalarda 5 yaşa kadar takip edilen çocuklarda, deferasiroks kullanımı büyüme gecikmesi ile ilişkili bulunmamıştır (bkz Bölüm 4.2). Ancak pediatrik hastaların boyu ve vücut ağırlığı, 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.

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).

Gıda ile etkileşim:

Yüksek yağlı besinlerle birlikte alındığında, deferasiroks film kaplı tabletin C_{max} değeri (%29) artırmıştır. ZENO Film kaplı tablet, 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 dağılılabilen 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 tekrarlı doz) ve CYP2C8 substratı repaglinidin (0,5 mg tek doz) eşzamanlı uygulanması, repaglinidin EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %131 (%90 GA: %103 - %164) ve %62'lik (%90 GA: %42 - %84) artışa yol açmıştır. Repaglinid için 0,5 mg'dan daha yüksek dozlar ile etkileşim belirlenmemiş olduğundan, deferasiroks ile repaglinidin eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. ZENO ve repaglinid birlikte uygulanacaksa, glikoz düzeyleri dikkatli bir şekilde 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 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. 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. Ağırlıklı 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 ant asit preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır.

NSAİI'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.

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).

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. 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

Deferasiroks'un araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ender görülen bir advers etki olarak baş dönmesi bildiren hastalar araç veya makine kullanırken ihtiyatlı olmalıdır (bkz Bölüm 4.8).

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.

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, trombositopeni, aneminin kötüleşmesi, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve anjiyoödem dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik asidoz

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi (sersemlik hali)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Erken dönem katarakt, makülopati

Seyrek: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: İşitme kaybı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Faringolaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

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

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

Seyrek: Özofajit

Bilinmiyor: Gastrointestinal perforasyon, akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan: Hepatit, kolelitiyazis

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği

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, lökositoklastik vaskülit, ürtiker, alopesi, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz (TEN)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Renal tübülopati (edinilmiş Fanconi sendromu), glikozüri

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği, tübülointerstisyel nefrit, nefrolitiyazis, renal tübüler nekroz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

Seçilen advers reaksiyonların tanımı:

Hastaların yaklaşık %2'sinde safra taşı ve safra ile ilgili hastalıklar bildirilmiştir. 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 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. Ciddi akut pankreatit bir potansiyel safra taşı (ve ilgili safra bozuklukları) komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda yüksek frekans işitme kaybı ve mercekli opasiteler (erken katarakt) nadir olarak gözlenmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

Transfüzyonel demir aşırı yükünde kreatinin klerensi:

Beş yıl süren iki randomize ve dört açık etiketli çalışmada deferasiroks suda dağılılabilen tabletlerle tedavi edilen 2,102 yetişkin ve pediatrik beta talasemi hastasının transfüzyonel demir aşırı yükü olan bir hastanın retrospektif bir meta-analizinde erişkinlerde ortalama kreatinin klerensi azalması ilk yılda % 13,2 (% 95 CI: % -14,4 ila % -12,1; n = 935), çocuk hastalarda % 9,9 (% 95 CI: -11,1 ila % -8,6; n = 1.142) görülmüştür. Beş yıla kadar süreyle takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klerens düzeylerinde bir düşüş görülmemiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlu hastalarda:

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklemesi olan hastalarda yapılan 1 yıllık bir çalışmada (suda dağılılabilen tabletler 10 mg / kg / gün dozunda) ilaçla ilişkili en sık gözlenen advers olaylar diyare (% 9,1), kızarıklık (% 9,1) ve bulantı (% 7,3) dir. 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:

İki klinik çalışmada deferasiroks ile tedavi edilen çocuk hastaların büyüme ve cinsel gelişimleri 5 yıla kadar etkilenmedi (bkz. Bölüm 4.4).

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

Deferasiroks ile tedavi edilen beta talasemili çocuklarda ve adolesanlarda renal tübülopati bildirilmiştir.

Pazarlama sonrası raporlarda, çocuklarda yüksek oranda Fanconi Sendromu kaynaklı metabolik asidoz vakaları meydana gelmiştir.

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 dağılılabilen 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 Şelatörü Ajanları

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 güvenlilik:

Deferasiroks, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklemesi olan 411 erişkin (yaş \geq 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.

Kalbinde demir birikimi olmayan hastalarda günde 10-30 mg/kg deferasiroks'un, devam eden anlamlı transfüzyon maruziyetine rağmen 1 yıllık gözlem döneminde kalpte klinik açıdan anlamlı demir birikimini önlediği (T2*'nin 18,3 ms'den 23,0 ms'ye yükselmesi) gösterilmiştir.

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, protokolde belirtilen dozdan daha yüksek olması koşuluyla çalışma öncesi dozlarına devam etmelerine izin verilmesinden kaynaklanmıştır. Bu pivotal çalışmaya 6 yaşın altında elli altı hasta katılmış ve bunlardan 28'i deferasiroks suda dağılabilen tablet kullanmıştır.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalara göre, deferasiroks suda dağılabilen tablet 2:1 doz oranında kullanıldığında (yani, deferoksamin dozunun yarısı kadar deferasiroks suda dağılabilen tablet 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 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 klinik olarak anlamlı bir farklılık yoktu.

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

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklemesi olan hastalarda, deferasiroks suda dağılabilen tablet tedavisi 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma, iki farklı deferasiroks suda dağılabilen tablet dozunun (5 ve 10 mg/kg/gün başlangıç dozu, her kolda 55 hasta) etkililiğini ve plasebo (56 hasta) etkililiğini karşılaştırdı. Çalışma 145 erişkin ve 21 pediatrik hastayı kapsamaktadır. Primer etkililik parametresi, 12 aylık tedaviden sonra karaciğer demir konsantrasyonundaki (KDK) başlangıçtan sonraki değişim olmuştur. İkincil etkililik parametrelerinden biri, başlangıç ve dördüncü çeyrek arasındaki serum ferritinin değişimi idi. Başlangıç dozu 10 mg/kg/gün olan deferasiroks (suda dağılabilen tablet) toplam vücut demir indikatörlerinde azalmaya neden olmuştur. Ortalama olarak, deferasiroks suda dağılabilen tabletlerle (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) karaciğer demir konsantrasyonunda 3,80 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 dağılabilen 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 dağılabilen 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 dağılabilen tabletlere (500 mg) eşdeğerdir. C_{max} % 30 artış gösterse de (% 90 CI: % 20,3 - % 40,0); klinik maruziyet / yanıt analizi, böyle bir artışın klinik olarak ilgili etkilerine dair hiçbir kanıt ortaya koymamıştır.

Emilim:

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

Film kaplı tabletlerin sağlıklı gönüllülere açlık koşullarında ve az yağlı (yağ içeriği <10% olan kalorilerde) veya yüksek yağda (yağ içeriği> kalori miktarının>% 50 olduğu) yemek içeren bir gıda etkisi araştırması, EAA ve C_{max} , az yağlı bir yemekten sonra (sırasıyla % 11 ve % 16) biraz azalmıştır. Yüksek yağlı bir yemekten sonra EAA ve C_{max} değerleri artmıştır (sırasıyla % 18 ve % 29). Formülasyondaki değişikliğe bağlı olarak ve yüksek yağlı bir öğün etkisinden dolayı C_{max} '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 yolağı 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 düzeyde (dozun yaklaşık %8'i) gözükmemektedir. 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 yolağı 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 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 erişkinlerdekinden düşük olduğu bulunmuştur. Altı yaşından küçük çocuklardaki maruziyet, erişkinlerdekinden %50 kadar daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Cinsiyet:

Kadınlarda deferasiroks'un 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:

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 çalışmada hafif hepatik bozukluğu (Child Pugh A) olan hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tabletin ortalama EAA değeri normal hepatik fonksiyona sahip hastalarda bulunan değere kıyasla % 16 oranında artmışken, orta şiddette hepatik bozukluğu (Child-Pugh 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 bozukluğun (Child-Pugh C) etkisi sadece bir hastada değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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 Blue 85F20578

(Polivinil Alkol, PEG 3350, Titanyum Dioksit, Talk, FD&C Blue #2/Indigo Carmine 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