

## 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

ENFEROX EASY 360 mg Film Kaplı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film kaplı tablet 360 mg deferasiroks içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Açık mavi renkli, oval, bir yüzü "360" basılı, diğer yüzü düz, bikonveks, bombeli film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi

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

##### Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi:

ENFEROX EASY tedavisine, yaklaşık 20 ünite (yaklaşık 100 mL/kg) eritrosit süspansiyon 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 tablettten film kaplı tablete geçiş söz konusu 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 yüklenmesi için önerilen dozlar:

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

\*PRBC: Paketlenmiş kırmızı can hücresi

#### Başlangıç dozu

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesinin ENFEROX EASY 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 ENFEROX EASY 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 ENFEROX EASY kullanılması düşünülebilir. Hastanın yanıtı takip edilmeli ve yeterli etkililik elde edilmezse doz artışı düşünülmelidir. (bkz.bölüm 5.1)

Halen deferoksaminle tedavinin başarıyla yürütüldüğü hastalarda ENFEROX EASY başlangıç dozu, deferoksamin dozunun sayısal olarak %35'i olarak düşünülmelidir (örn. haftanın 5 günü, günde 40 mg/kg deferoksamin [veya eşdeğeri] alan bir hasta ENFEROX EASY tedavisine, başlangıç dozu olarak günde 14 mg/kg ile geçilmelidir). 14 mg/kg/gün dozundan daha düşük dozlarda hastanın cevabı izlenmeli ve yeterli etkililik elde edilemediğinde doz artışı göz önüne alınmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1).

#### İdame dozu

Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre ENFEROX EASY 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 dağılılabilen tablet formu ile uzun vadeli etkililik ve güvenilirlik verileri henüz kısıtlıdır (doz artırmasından sonra ortalama 1 yıl izlenen 264 hasta). 21 mg/kg'a varan dozlarda sadece çok az hemosideroz kontrolü elde edilirse, ilave artıma (maksimum 28 mg/kg'a) tatmin edici bir kontrol sağlamayabilir ve alternatif tedavi seçenekleri dikkate alınabilir. 21 mg/kg üzerindeki dozlarda tatmin edici bir kontrol elde edilemezse, bu dozlarda tedavi sürdürülmemeli ve mümkün olduğunda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 28 mg/kg'dan daha yüksek dozlar, bu düzeydeki dozlarda klinik tecrübeler sınırlı olduğundan önerilmemektedir.

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

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

#### **Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları:**

Şelasyon tedavisi yalnızca aşırı demir yüklenmesine ilişkin kanıt olduğunda (karaciğer demir konsantrasyonu (KDK)  $\geq 5$  mg Fe/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritin değerinin  $>800$  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 söz konusu 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

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

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

Başlangıç dozu:

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

Doz ayarlamaları:

Serum ferritin düzeyinin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir.

Hastanın KDK değeri  $\geq 7$  mg Fe/g ka ise veya serum ferritin düzeyi sürekli  $>2.000$  mikrogram/L ise ve azalma eğilimi göstermiyorsa ve de hasta bu ilacı iyi tolere ediyorsa, tedavinin her 3 ila 6 ayında 3,5 ila 7 mg/kg'lik doz artışları düşünülmelidir. 14 mg/kg'den yüksek dozlar önerilmemektedir çünkü transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları olan hastalarda bu düzeyin üzerindeki dozlarla deneyim bulunmamaktadır.

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

Dozun  $>7$  mg/kg olduğu hastalarda KDK'nın  $<7$  mg Fe/g ka veya serum ferritin düzeyinin  $\leq 2.000$  mikrogram/L olması durumunda dozun 7 mg/kg veya daha altına azaltılması önerilmektedir.

Tedavinin kesilmesi:

Vücut demir miktarı yeterli seviyeye indirildikten sonra (KDK  $<3$  mg Fe/g ka veya serum ferritin düzeyi  $<300$  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:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Deferasiroks böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır ve kreatinin klerensi  $<60$  mL/dk olan hastalarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

ENFEROX EASY 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 ENFEROX EASY 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 sonrasında ayda bir izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### **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.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

##### *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.

#### *Transfüzyon 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 değerinin daha yakından izlenmesi çok önemlidir. Serum ferritin değeri  $\leq 800$  mikrogram/L olduğunda KDK üç ayda bir izlenmelidir.

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

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

ENFEROX EASY Film Kaplı Tablet, günde 1 defa, tercihen her gün aynı saatte ve aç karnına ya da hafif bir öğün ile alınmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5 ve 5.2).

#### **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Kreatinin klerensi  $< 60$  mL/dakika olan hastalarda,
- Diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonların güvenliliği saptanamamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda (Bkz. Bölüm 4.5),
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda (Bkz. Bölüm 6.1) 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. Deferasiroksun pazarlama sonrası kullanımı sırasında akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Böbrek fonksiyonunda bozulma, pazarlama sonrası olgularının bazılarında, geçici ya da kalıcı diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine neden olmuştur.

Serum kreatinin düzeylerindeki artışın nedenleri açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu nedenle, eşzamanlı olarak böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan ya da yüksek dozda ENFEROX EASY 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, 30 mg/kg'ın üzerine doz yükseltme sonrasında renal advers olaylarda artış gözlenmemiş olmakla birlikte, 21 mg/kg'ın üzerindeki deferasiroks dozları ile birlikte renal advers olaylar riskinde artış olasılık dışı bırakılamamaktadır.

Tedaviye başlanmadan önce serum kreatinin için iki defa değerlendirme yapılması önerilmektedir. **Serum kreatinin, kreatinin klerensi** (erişkinlerde Cockcroft-Gault veya MDRD formülü ve pediyatriklerde Schwartz formülü ile hesaplanan) ve/veya plazma sistatin C düzeyleri, **ENFEROX EASY 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 komplikasyonlar olduğu rahatsızlıklar mevcuttur. Asit-baz dengesi bu popülasyonlarda klinik açıdan endike olduğu şekilde izlenmelidir. Metabolik asidoz gelişen hastalarda ENFEROX EASY tedavisinde kesinti düşünülmelidir.

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

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

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

	%33 üzeri		(<90 mL/dk)
<b>Pediyatrik hastalar</b>	>Yaşa uygun NAÜS**	ve/veya	Düşüş <NAAS* (<90 mL/dk)
<b>Doz azaltılmasından sonra, tedavi kesilir, eğer</b>			
<b>Yetişkin ve pediyatrik hastalar</b>	Tedavi öncesi ortalamasının %33'ünün daha üzerinde kalyorsa	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) düşünülebilir.

#### Karaciğer fonksiyonu:

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyonu testi sonuçlarında yükselmeler gözlenmiştir. Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Hiperamonyemik ensealopati bağlamında bilinçteki değişikliklerle ilgili ciddi durumlar, deferasiroksla tedavi edilen hastalarda özellikle çocuklarda ortaya çıkabilir. ENFEROX EASY tedavisi sırasında zihinsel durumda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopatinin göz önüne alınması ve amonyak seviyelerinin ölçülmesi önerilir. Özellikle akut hastalığı olan çocuklarda, vücut sıvı hacmini tüketen olayları (ishal veya kusma gibi) yaşayan hastalarda yeteri hidrasyon sağlanmasına özen gösterilmelidir. Karaciğer yetmezliği olgularının çoğu, önceden mevcut karaciğer sirozu dahil önemli morbiditesi olan hastalarda görülmüştür. Bununla birlikte, katkı faktörü ya da kötüleştirici faktör olarak deferasiroksun rolü dışlanamaz (Bkz. Bölüm 4.8).

Serum transaminazlar, bilirubin ve alkalin fosfatazın tedavi başlatılmadan önce, ilk ay süresince 2 haftada bir ve ardından ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir. Serum transaminaz düzeylerinde başka sebepler ile ilişkilendirilemeyen kalıcı ve progresif yükselme olduğu takdirde, ENFEROX EASY tedavisine ara verilmelidir. Karaciğer testindeki anormalliklerin sebebi açıklığa kavuşturulduktan ya da değerler normal

düzelere döndükten sonra, tedaviye daha düşük bir dozda dikkatle tekrar başlanması, ardından dozun aşamalı olarak yükseltilmesi düşünülebilir.

ENFEROX EASY, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda (Child-Pugh Sınıfı C) önerilmemektedir (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 dahil) Daha sonra aylık
Kreatinin klerensi ve/veya plazma sistatin C	Tedaviden önce Tedavinin birinci ayında veya doz modifikasyonundan sonra haftalık (formülasyon değişimi de dahil) Daha sonra aylık
Proteinüri	Tedaviden önce Daha sonra aylık
Renal tübüler fonksiyonun diğer belirteçleri (şeker hastalığı olmayanlarda glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat düzeyleri, fosfatüri, aminoasidüri)	Gerektiğinde
Serum transaminazları, bilirubin, alkalen fosfataz	Tedaviden önce Tedavinin birinci ayında 2 haftada bir Daha sonra aylık
İşitsel ve oftalmik testler	Tedaviden önce Daha sonra her yıl
Vücut ağırlığı, boyu ve cinsel gelişim	Terapiden önce Pediatrik hastalarda her yıl

Beklenen yaşam süresi kısa olan hastalarda (örn. yüksek risk miyelodisplastik sendromlar (MDS, kemik iliği ile kan hücrelerinin üretiminin azalması)), özellikle komorbiditelerin advers olaylar riskini artırabileceği durumlarda, ENFEROX EASY'nin faydaları sınırlı olabilir ve riskler daha ağır basabilir. Bu nedenle, miyelodisplastik sendromun ilerlemiş bir aşamasındaki veya ileri derece kansere sahip hastalarda ENFEROX EASY önerilmemektedir.

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

Transfüzyon bağımlısı olmayan talasemi hastası çocuklarda veriler çok sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenle, yan etkilerin tespit edilebilmesi ve demir yükünün izlenebilmesi için pediatrik popülasyonda ENFEROX EASY tedavisi yakından izlenmelidir. Ek olarak, transfüzyona bağımlı olmayan yoğun derecede aşırı demir yüklenmesi olan talasemi hastası çocuklar ENFEROX EASY ile tedavi edilmeden önce, hekim, bu tür hastalarda uzun süreli maruziyetin neticelerinin

halihazırda bilinmediğinin bilincinde olmalıdır.

#### Gastrointestinal bozukluklar:

Deferasiroks tedavisi sırasında çocuklar ve adolesanlar dahil 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 ENFEROX EASY 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 ENFEROX EASY kullanan hastalarda ve trombosit sayımı  $<50 \times 10^9/L$  olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Deri rahatsızlıkları:

ENFEROX EASY 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) da dahil olmak üzere hayatı tehdit eden veya ölümcül olabilecek ciddi kütanöz advers reaksiyonlar (SCAR) bildirilmiştir. Herhangi bir SCAR'dan şüpheleniliyorsa, ENFEROX EASY derhal kesilmelidir ve tekrardan kullanılmamalıdır. Reçetelenirken hastalara ciddi cilt reaksiyonlarının belirtileri ve semptomları hakkında bilgi verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

#### Aşırıduyarlılık reaksiyonları:

Deferasiroks kullanan hastalarda vakaların çoğunda tedavinin ilk ayında meydana gelen ciddi aşırıduyarlılık (anafilaksi ve anjiyoödem gibi) reaksiyonları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Eğer reaksiyonlar şiddetli ise ENFEROX EASY tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir. Anafilaktik şok riski nedeniyle, aşırıduyarlılık 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) bozukluklarının gelişebildiği bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). ENFEROX EASY tedavisine başlanmadan önce bu nedenle, işitme testleri ve fundoskopisi 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:

ENFEROX EASY 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, tedavinin bu durumlara katkıda bulunan ya da alevlendirici rolü göz ardı edilemez. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda ENFEROX EASY 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 Pozoloji ve uygulama şekli). 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 pediyatrik hastaların boyu ve vücut ağırlığı, genel bir ihtiyat önlemi olarak düzenli aralıklarla (her 12 ayda bir) izlenmelidir.

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

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

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

Deferasiroksun 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  $C_{maks}$  değeri (%29) artırmıştır. ENFEROX EASY film kaplı tablet, aç karnına veya hafif bir öğün ile tercihen her gün aynı saatte alınabilir (Bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

ENFEROX EASY'nin sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar:

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

sonrasında izlenmelidir ve gerektiği takdirde ENFEROX EASY 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 etkileşimi:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, deferasiroks 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 (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  $C_{maks}$  değerlerini sırasıyla 2,3 kat (%90 CI [2,03- 2,63]) ve 1,6 kat (%90 CI [1,42- 1,84]) artırmıştır. Repaglinid için 0,5 mg'dan daha yüksek dozajlar ile etkileşim belirlenmemiş olduğundan deferasiroksun repaglinid ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. ENFEROX EASY ve repaglinid birlikte uygulanacak ise, glikoz düzeyleri dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. Deferasiroks ve paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasındaki etkileşim olasılığı göz ardı edilemez.

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

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, eşzamanlı deferasiroks (30 mg/kg/gün, tekrarlı doz) ve CYP1A2 substratı teofilin (120 mg, tek doz) uygulaması, teofilin EAA değerinde %84'lük bir artışa yol açmıştır (%90 GA: %73- %95). Tek doz  $C_{maks}$  değeri etkilenmemiştir; fakat kronik doz uygulaması ile birlikte teofilin  $C_{maks}$  değerinde bir artış beklenmektedir. Bu nedenle deferasiroksun teofilin ile birlikte kullanılması önerilmez. ENFEROX EASY ve teofilin eşzamanlı olarak kullanıldığında teofilin konsantrasyonu takibi ve olası teofilin doz azaltımı düşünülmelidir. ENFEROX EASY 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:

ENFEROX EASY ve alüminyum içeren antasitlerin birlikte kullanılması ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Deferasiroksun alüminyum afinitesi demir afinitesinden daha düşük olmasına rağmen ENFEROX EASY alüminyum içeren antasit preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır.

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

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

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

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

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

ENFEROX EASY, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.5). Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların ENFEROX EASY kullanırken ek veya alternatif hormonal olmayan kontrasepsiyon yöntemleri kullanmaları önerilir.

##### **Gebelik dönemi**

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

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

##### **Laktasyon dönemi**

Deferasiroksun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deferasiroksun hızlı ve yoğun biçimde sütle atıldığını göstermektedir. Çocuklar üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. ENFEROX EASY kullanan 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**

Deferasiroksun araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Nadiren 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 pediatrik hastalarda gastrointestinal rahatsızlıklar (başta bulantı, kusma, diyare, ya da abdominal ağrı) ve deri döküntüleridir. Diyare 2-5 yaş pediatrik 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 yükselmeler, 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 pediatrik beta-talasemi hastalarında tedavinin ilk yılı sırasında erişkin hastalarda ve pediatrik hastalarda ortalama kreatinin klerensi düşüşü gözlemlenmiştir. Ancak bir yıldan uzun süreyle takip edilen hastalarda takip eden yıllarda ortalama kreatinin klerensinde başka 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.

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

Klinik çalışmalarda, ENFEROX EASY tedavisinden sonra aşağıda 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: Pansitopeni<sup>1</sup>, trombositopeni<sup>1</sup>, anemi kötüleşmesi<sup>1</sup>, nötropeni<sup>1</sup>

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

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

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

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

#### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozukluğu

#### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi (sersemlik hali)

#### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan: 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<sup>1</sup>, akut pankreatit<sup>1</sup>

## **Hepato-biliyer hastalıklar**

Yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan: Hepatit, kolelityazis

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

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

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Pigmentasyon bozukluğu

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

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

## **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları**

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Renal tübülopati<sup>2</sup> (Edinsel Fanconi sendromu), glikozüri

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

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

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

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

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

### Seçilen advers reaksiyonların tanımı:

Hastaların yaklaşık %2'sinde safra taşı ve safrayla 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 mevcuttur. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülöpato (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 merceksi opasiteler (erken katarakt) nadir olarak gözlenmektedir (Bkz. Bölüm 4.4).

#### Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesinde kreatinin klerensi:

Beş yıl süren iki randomize ve dört açık etiketli çalışmada deferasiroks suda dağılılabilen tabletlerle tedavi edilen 2.102 erişkin ve pediatrik beta-talasemi hastasının, transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan bir hastanın retrospektif bir meta analizinde, tedavinin ilk bir yılında erişkin hastalarda %13,2 (%95 GA: %14,4- %12,1; n=935) ve pediatrik hastalarda %9,9'luk (%95 GA: %11,1- %8,6; n=1.142) ortalama kreatinin klerensi azalmaları gözlenmiştir. Beş yıla kadar süreyle takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klerens düzeylerinde başka azalma gözlenmemiştir.

#### Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlu hastalarda:

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklenmesi olan hastalarda yapılan 1 yıllık bir çalışmada (10 mg/kg/gün dozunda suda dağılılabilen tabletler), ilaç ile ilişkili en sık gözlenen advers olaylar ishal (%9,1), kızarıklık (%9,1) ve bulantı (%7,3) olmuştur. Anormal serum kreatinin ve kreatinin klerens değerleri hastaların sırasıyla %5,5 ve %1,8'inde bildirilmiştir. Hastaların %1,8'inde karaciğer transaminazlarında başlangıç seviyesinin 2 katından ve normal üst sınırının 5 katından daha fazla yükselmeler bildirilmiştir.

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

İki klinik çalışmada, deferasiroks ile tedavi edilen pediatrik hastaların büyümesi ve cinsel gelişimi 5 yıla kadar süre boyunca etkilenmemiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

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

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

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 çocuklarda ve adolesanlarda 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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

#### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Aşırı doz (birkaç hafta süresince reçete edilen dozun 2-3 misli) vakaları bildirilmiştir. Bir vakada, doz aşımı dozun kesilmesini takiben uzun vadeli sonuçlar olmaksızın iyileşen subklinik hepatite yol açmıştır. Aşırı demir yüklü talasemi hastalarında 80 mg/kg'lık tek dozlar iyi tolere edilmiş ve yalnızca hafif bulantıya ve diyareye 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 afiniteyle bağlanan, tridentat bir ligand kimliği taşıyan deferasiroks, vücuttaki demirin, öncelikle dışkı yoluyla vücuttan uzaklaştırılmasını artırır. Çinko ve bakır afinitesi 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 dağılılabilen tablet); kilo başına vücuttan günde sırasıyla 0,119, 0,329 ve 0,445 mg demir uzaklaştırılmasını sağlamıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Deferasiroks, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklenmesi 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 gönüllüler, 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 dağılılabilen 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 deferasiroksun (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 deferasiroksun, 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 yükseltilmesi) gösterilmiştir (T2\*: geometrik ortalama±değişim katsayısı).

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 etkililiğe sahip olduğunu göstermemiştir. Bu çalışmaya ilişkin post-hoc analizine 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 ve  $\geq 50$  mg/kg) ile tedavi edilen hasta alt grubunda eşit etkililik kriterleri elde edilmiştir.

Ancak karaciğer demir konsantrasyonu  $< 7$  mg Fe/ka olan ve deferasiroks suda dağılabilen tablet (5 ve 10 mg/kg) ya da deferoksamin (20 ve 35 mg/kg) ile tedavi edilen hastalarda, iki şelatöre ilişkin doz uygulamasındaki dengesizlikten dolayı eşit etkililik 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. Deferasiroks film kaplı tabletler için, 3:1'lik bir doz oranı düşünülebilir (diğer bir deyişle, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri olan deferasiroks film kaplı tabletlerin bir dozu). Ancak, bu doz uygulama önerisi klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca, karaciğer demir konsantrasyonu  $\geq 7$  mg Fe/g ka olan, çeşitli ender anemiler veya orak hücre hastalığının görüldüğü hastalarda 20 ve 30 mg/kg'a kadar deferasiroks suda dağılabilen tablet karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritinde, beta-talasemili hastalarda gözlenen benzer bir azalmaya yol açmıştır.

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

Deferasiroks film kaplı ve suda dağılabilen tabletlerin, transfüzyona bağlı talasemi veya

miyelodisplastik sendromlu 173 erişkin ve pediyatrik hastada güvenilirliğini değerlendiren bir çalışmada, 24 haftalık bir tedavi uygulanmıştır. Film kaplı ve suda dağılabilen tabletler için karşılaştırılabilir bir güvenlik profili gözlenmiştir.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklenmesi olan hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tablet tedavisi 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada iki farklı deferasiroks suda dağılabilen tablet rejiminin (5 ve 10 mg/kg/günlük başlangıç dozu, her bir kolda 55 hasta) ve denk plasebonun (56 hasta) etkililiği karşılaştırılmıştır. Çalışma 145 yetişkin ve 21 pediyatrik hastayı kapsamaktadır. Birincil etkililik parametresi, karaciğer demir konsantrasyonunda (KDK) 12 aylık tedaviden sonra başlangıca göre meydana gelen değişiktir. İkincil etkililik parametrelerinden biri başlangıç ve dördüncü çeyrek arasındaki serum ferritinindeki değişiktir. 10 mg/kg/günlük başlangıç dozunda, deferasiroks (suda dağılabilen tablet) toplam vücut demiri belirteçlerinde azalmalara yol açmıştır. Ortalama karaciğer demir konsantrasyonu deferasiroks suda dağılabilen tabletlerle 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 ( $p < 0.001$ ). Ortalama olarak serum ferritini deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 222,0 mikrogram/L azalırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 mikrogram/L artırmıştır ( $p < 0,001$ ).

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

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

### Emilim:

Oral deferasiroksun (suda dağılabilir tablet formülasyonu) emiliminden sonra, doruk plazma konsantrasyonlarına ulaşması için geçen süre ortanca değeri ( $t_{maks}$ ) 1,5-4-saat arasındadır. Deferasiroks tabletlerindeki (suda dağılabilir tablet formülasyonu) deferasiroksun mutlak biyoyararlanım (EAA) oranı, intravenöz dozdağının %70'i kadardır. Film kaplı tabletlerin 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 yağlı (yağ içeriği  $>$ kalori miktarının %50'si olduğu) yemek içeren bir gıda etkisi araştırması, EAA ve  $C_{maks}$ , az yağlı bir yemekten sonra (sırasıyla %11 ve %16) biraz azalmıştır. Yüksek yağlı bir yemekten sonra EAA ve  $C_{maks}$  değerleri artmıştır (sırasıyla %18 ve %29). Formülasyondaki değişikliğe bağlı olarak ve yüksek yağlı bir öğün etkisinden dolayı  $C_{maks}$ 'ta 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; 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 insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (dozun yaklaşık %8'i) görünmektedir. Deferasiroks enterohepatik döngüye uğrar. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek deferasiroks dozundan sonra, kolestimamin uygulanması deferasiroks maruziyetinde (EAA) %45 azalma ile sonuçlanmıştır.

Deferasiroksun 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. Deferasiroksun ve metabolitlerinin böbrekler yoluyla uzaklaştırılan bölümü azdır (dozun %8'i). Eliminasyon yarılanma-ömrü ( $t_{1/2}$ ) ortalama 8-16 saat arasında değişmektedir. MRP2 ve MXR (BCRP) deferasiroksun safra ile atılımında etkilidirler.

### 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 erişkinlerdekinden düşük olduğu bulunmuştur. Altı yaşından küçük çocuklardaki maruziyet, erişkinlerdekinden %50 kadar daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

### Cinsiyet:

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

### Geriatrik popülasyon:

Deferasiroksun yaşlı (65 yaş ve üstü) hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

### Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

Deferasiroksun farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Normalin üst sınırınının 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 deferasiroksun 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 karşılaşmıştır. Demir toksisitesinin öncelikle; daha önce demir yükü bulunmayan hayvanlardaki demir açığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

*In vitro* genotoksisite testleri (Ames testi, kromozomal anomali testi) negatiftir. Deferasiroks ölümcül dozlarda, demir yüklenmemiş sıçanlarda 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**

Povidon (E1201)

Mikrokristal sellüloz (E460)

Krospovidon (E1202)

Kolloidal anhidroz silikon (E551)

Magnezyum stearat (E470b)

Poloksamer

### Film Kaplama

Hipromelloz (E464), Titanyum dioksit (E171), Makragol (E1521), Talk (E553b), indigo karmin alüminyum lake (E132)

## **6.2 Geçimsizlikler**

Herhangi bir geçimsizlik bulunmamaktadır.

## **6.3 Raf mrü**

24 ay.

## **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajınca saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliđi ve içeriği**

Karton kutuda PVC-PE-PVDC/ALU blister ambalajlarda 30 film kaplı 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 Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđi”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. olakođlu Sok.

No: 10 / 34885 Sancaktepe / İstanbul

Tel: 0 (216) 564 80 00

Fax: 0 (216) 564 80 99

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2020/193

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

03.09.2020

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**