

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

FEBİND-F 90 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde

Deferasiroks 90 mg

Yardımcı Maddeler

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Açık mavi - beyazımsı renkli, oblong, bikonveks film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

FEBİND-F 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 kullanılabildiği hastalarda tercih edilmemelidir.

FEBİND-F ayrıca transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomları (alfa-talasemi intermedia, beta- talasemi intermedia, hafif orta klinik bulgu veren birlikte geçişli talasemiler) olan 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronik demir yüklenmesinin (karaciğer demir konsantrasyonunun ≥ 5 mg/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritin düzeyinin > 800 mikrogram/L olması) tedavisinde endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu < 3 mg/g kuru ağırlık veya serum ferritin < 300 mikrogram/L olduğunda tedavi sonlandırılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Deferasiroks ile tedavi, kronik aşırı demir yüklenmesinin tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve sürdürülmelidir.

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi:

FEBİND-F tedavisine, yaklaşık 20 ünite (yaklaşık 100 mL/kg) eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan sonra veya kronik demir yüklemesi olduğuna işaret eden klinik izlem bulguları ortaya çıktığında (serum ferritin düzeyi > 1000 mikrogram/L olduğunda) başlanması önerilir. Verilecek dozlar (mg/kg olarak) hesaplanmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanarak uygulanmalıdır.



Demir şelasyon tedavisinin amaçları, transfüzyonlarla hastaya verilmiş olan fazla miktardaki demiri uzaklaştırmak ve mevcut demir yükünü gerektiği biçimde azaltmaktır. Aşırı demir yükünü uzaklaştırmaya ilişkin karar, şelasyon tedavisinden beklenen klinik fayda ve riskler göz önüne alınarak hastaya göre kişisel olarak verilmelidir.

Deferasiroks film kaplı tabletler, deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir (bkz. bölüm 5.2). Suda dağılabilen tabletlerden film kaplı tabletlere geçiş yapılırken film kaplı tabletlerin dozu, suda dağılabilen tabletlerin dozundan % 30 daha düşük olmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanmalıdır.

İki formülasyonun karşılık gelen dozları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 1 Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi için önerilen dozlar

	Film kaplı tabletler	Suda dağılabilen tabletler	Transfüzyonlar	Serum ferritin
Başlangıç dozu	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün	20 ünite eritrosit süspansiyonundan sonra (yaklaşık 100 mL/kg)	ya da >1.000 mikrogram/L
Alternatif başlangıç dozları	21 mg/kg/gün	30 mg/kg/gün	>14 mL/kg/ay eritrosit süspansiyonu (bir erişkin için yaklaşık >4 ünite/ay)	
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	<7 mL/kg/ay eritrosit süspansiyonu (bir erişkin için yaklaşık <2 ünite/ay)	
Deferoksamin ile iyi kontrol edilen hastalar için	Deferoksamin dozunun üçte biri	Deferoksamin dozunun yarısı		
İzlem				Aylık
Hedef aralık				500-1.000 mikrogram/L
Ayarlama adımları (3-6 ayda bir)	Artış			>2.500 mikrogram/L
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün		
	En fazla 28 mg/kg/gün	En fazla 40 mg/kg/gün		
	Azalma			<2.500



				mikrogram/L
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün		
	>21 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda	>30 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda		
	-Hedefe ulaşıldığında			500-1.000 mikrogram/L
Maksimum doz	28 mg/kg/gün	40 mg/kg/gün		
Ara verme düşünülür				<500 mikrogram/L

Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesinin FEBİND-F ile tedavisinde önerilen başlangıç dozu 14 mg/kg'dır.

Ayda >14 mL/kg (yetişkin için yaklaşık >4 ünite/ay) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün azaltılması amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 21 mg/kg FEBİND-F kullanılması düşünülebilir.

Ayda <7 mL/kg (yetişkin için yaklaşık <2 ünite/ay) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün aynı düzeyde devam ettirilmesi amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 7 mg/kg FEBİND-F kullanılması düşünülebilir. Hastanın yanıtı takip edilmeli ve yeterli etkililik elde edilmezse dozda bir artış düşünülmelidir (bkz. bölüm 5.1).

Halen deferoksamin ile tedavinin başarıyla yürütüldüğü hastalarda, FEBİND-F film kaplı tabletlerin, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri olan bir başlangıç dozu düşünülebilir (örn., haftada 5 gün 40 mg/kg/gün [veya eşdeğeri] deferoksamin kullanan bir hasta, 14 mg/kg/gün FEBİND-F film kaplı tabletler dozuna geçirilebilir). Bunun sonucunda 14 mg/kg vücut ağırlığından daha düşük bir günlük doz elde edildiğinde hastanın yanıtı takip edilmelidir ve yeterli etkililik elde edilmezse dozda bir artış göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

İdame doz:

Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre FEBİND-F film kaplı tablet dozunun gerekirse her 3–6 ayda bir ayarlanması önerilir. Doz ayarlamaları 3,5–7 miligram/kilogramlık basamaklar şeklinde yapılabilir ve hem hastadan alınan terapötik cevap, hem de terapötik hedefler (idame veya demir yükünün azaltılması) göz önünde tutularak gerçekleştirilmelidir. 21 mg/kg'lık dozlarda yeterince kontrol edilemeyen (örneğin serum ferritin düzeyleri sürekli 2500 mikrogram/L'nin üzerinde olan ve zaman içerisinde düşme eğilimi göstermeyen) hastalarda, 28 mg/kg'a kadar dozlar düşünülebilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda kullanılan FEBİND-F ile uzun vadeli etkililik ve güvenlik verileri henüz kısıtlıdır (doz artımından sonra ortalama 1 yıl izlenen 264



hasta). 21 mg/kg'a varan dozlarda sadece çok az hemosideroz kontrolü elde edilirse, ilave artışa (maksimum 28 mg/kg'a) tatmin edici bir kontrol sağlamayabilir ve alternatif tedavi seçenekleri dikkate alınabilir. 21 mg/kg üzerindeki dozlarda tatmin edici bir kontrol elde edilemezse, bu dozlarda tedavi sürdürülmemeli ve mümkün olduğunda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 28 mg/kg'dan daha yüksek dozlar, bu düzeydeki dozlarda klinik tecrübeler sınırlı olduğundan önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.1).

21 mg/kg'dan yüksek dozlarda tedavi edilen hastalarda, kontrol elde edildiğinde (örn., serum ferritin düzeyleri tutarlı olarak 2.500 mikrogram/L'nin altında ve zaman içerisinde azalma eğilimi gösteriyor) dozda 3,5 ila 7 mg/kg'lık basamaklar halinde azaltmalar düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyi hedef değere ulaşmış (genellikle 500 ve 1000 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 demir yüklenmesine ilişkin kanıt olduğunda (karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) ≥ 5 mg Fe/g ka veya serum ferritin değerinin >800 mikrogram/L olması) başlatılmalıdır. KDK değerlendirmesi yapılmayan hastalarda aşırı şelasyon riskinin en aza indirgenmesi için şelasyon tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.4.).

FEBİND-F film kaplı tabletler, deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir (bkz. bölüm 5.2). Suda dağılabilen tabletlerden film kaplı tabletlere geçiş yapılırken film kaplı tabletlerin dozu, suda dağılabilen tabletlerin dozundan % 30 daha düşük olmalı, en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanmalıdır.

İki formülasyonun karşılık gelen dozları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 2 Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları için önerilen dozlar

	Film kaplı tabletler	Suda dağılabilen tabletler	Karaciğer demir konsantrasyonu (KDK)*		Serum ferritin
Başlangıç dozu	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	≥ 5 mg Fe/g ka	ya da	>800 mikrogram/L
İzlem					Aylık
Ayarlama Adımları (3-6 ayda bir)	Artış		≥ 7 mg Fe/g ka	ya da	>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			
	Erişkinler için		değerlendirilmemiştir	ve	≤ 2.000 mikrogram/L
	Pediyatrik hastalar için				
Ara verme			<3 mg Fe/g ka	ya da	<300 mikrogram/L
Tedaviye yeniden başlama			Önerilmemektedir		

* KDK, aşırı demir yüklenmesi tayini için tercih edilen yöntemdir.

Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlarının tedavisinde FEBİND-F film kaplı tablet için önerilen başlangıçtaki günlük doz 7 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Doz ayarlamaları:

Serum ferritin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4.). 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'lık 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'nin değerlendirilmediği ve serum ferritin düzeyinin ≤ 2.000 mikrogram/4L olduğu hastalarda doz uygulaması 7 mg/kg'yi geçmemelidir.

Dozun > 7 mg/kg'ye artırıldığı hastalarda KDK'nin < 7 mg Fe/g ka veya serum ferritin düzeyinin ≤ 2.000 mikrogram/L olması durumunda dozun 7 mg/kg veya daha altına azaltılması önerilmektedir.

Tedavinin kesilmesi

Vücut demir düzeyi yeterli düzeye ulaştıktan sonra (KDK < 3 mg Fe/g ka veya serum ferritin < 300 mikrogram/L) tedavinin durdurulması gerekir. Vücut demir düzeyi yeterli düzeye ulaştıktan sonra tekrar demir birikimi olan hastaların yeniden tedavisi ile ilgili veri mevcut değildir ve bu nedenle yeniden tedavi önerilememektedir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Film kaplı tabletler bir bütün halinde bir miktar su ile yutulmalıdır. Tabletleri bir bütün olarak yutamayan hastalar için film kaplı tabletler ezilebilir ve tam doz, yoğurt ya da elma püresi gibi yumuşak kıvamlı ve az yağlı (% 10'un altında yağ oranına sahip) bir yiyecek üzerine serpilerek alınabilir. Bu doz hemen ve tamamen tüketilmelidir ve sonradan kullanılmak üzere bekletilmemelidir.

Film kaplı tabletler günde bir kez, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır ve aç karnına ya



da hafif bir öğün ile birlikte alınabilir (bkz. bölüm 4.5 ve bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

FEBİND-F 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

FEBİND-F şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2). Orta şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh Sınıf B) hastalar için doz, dikkate değer bir oranda azaltılmalı ve bunu takiben, %50 sınırına kadar progresif bir şekilde arttırılmalıdır ve FEBİND-F bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonu, bütün hastalarda tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve bundan sonra ayda bir izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon

23 aylıktan küçük çocuklarda:

23 aylıktan küçük çocuklarda FEBİND-F'nin etkililiği ve güvenliliği saptanamamıştır. Mevcut veri yoktur.

Transfüzyonel demir yüklemesi:

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan 2-17 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda pozoloji önerileri, erişkin hastalardaki gibidir (bkz. bölüm 4.2). Hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek ve aşırı şelasyon riskini en aza indirmek amacıyla serum ferritin seviyesinin her ay izlenmesi önerilmektedir (bkz. bölüm 4.4). Doz hesaplanırken, pediyatrik hastaların vücut ağırlığında zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.

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

Transfüzyon 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.

Geriatrik popülasyon

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonların güvenliliği



saptanmamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda, (Bölüm 4.5'e bakınız).

- Kreatinin klerensi <60mL/dakika olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- Böbrek fonksiyonu:

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

Klinik çalışmalar sırasında hastaların yaklaşık % 36'sında serum kreatinin düzeyinde arka arkaya 2 ve daha fazla kez $\geq$ % 33'ün üzerinde, bazı durumlarda normal aralığın üst sınırının üzerine çıkan artışlar meydana gelmiştir. Bunların doza bağımlı olduğu görülmüştür.

Serum kreatinin artışı olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde değerler, doz ayarlaması ile birlikte <% 33 düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik grupta serum kreatinin artışı her zaman dozun azaltılması ya da kesilmesine yanıt vermemiştir. 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 Deferasiroks 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, **deferasiroks 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 alınmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülopati (Fanconi sendromu) veya diyare ya da asit baz dengesi bozukluğunun bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur. Asit-baz dengesi bu popülasyonlarda klinik açıdan uygun olduğu şekilde izlenmelidir. Metabolik asidoz gelişen hastalarda **deferasiroks** tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, daha çok çocuklarda olmak üzere hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinç düzeyinde değişikliklerle ilişkili böbrek yetmezliğini ve renal tübülopatinin ciddi türlerini (Fanconi sendromu gibi) içeren pazarlama sonrası vakalar bildirilmiştir. FEBİND-F tedavisi sırasında mental durumda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopatinin göz



önünde bulundurulması ve amonyak düzeylerinin ölçülmesi önerilir.

Tablo 3 Böbrek izlemi tedavisinde doz ayarlaması ve tedaviye ara verilmesi

	Serum kreatin		Kreatinin klirensi
Tedaviye başlamadan önce	İki defa (2x)	ve	Bir defa (1x)
Kontrendike			< 60 mL/dk
İzlem -Tedavi başladıktan Veya doz değişikliğinden sonraki ilk ay - Daha sonra	Haftalık Aylık	ve ve	Haftalık Aylık
Günlük dozun 7 mg/kg/gün azaltılması (film kaplı tablet formülasyonu); Diğer nedenlere atfedilemeyen aşağıdaki parametreler ardışık 2 ziyarette gözlenirse,			
Yetişkin hastalar Pediatrik hastalar	Tedavi öncesi ortalamanın >%33'ü > uygun yaş NÜS**	ve ve/veya	Azalma< NAS* (<90 mL/dk) Azalma< NAS* (<90 mL/dk)
Tedavi kesilmesi, doz azaltılması sonrası, eğer			
Yetişkin ve pediatrik	Tedavi öncesi ortalamanın >%33'ü olmaya devam eder	ve/veya	Azalma< NAS* (<90 mL/dk)
*NAS: normal aralığın alt sınırı **NÜS: normal aralığın üst sınırı			

Hastanın klinik durumuna göre tedavi yeniden başlatılabilir.

Renal tübüler fonksiyon beliteçlerinin seviyelerinde anormallikler ortaya çıkarsa ve / veya klinik olarak belirtilmişse, doz azaltma veya kesinti de düşünülebilir:

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

Böbrek tubulopatisi, FEBİND-F ile tedavi edilen beta talasemili çocuklarda ve adölesanlarda bildirilmiştir.

Hastalar bir böbrek uzmanına sevk edilmeli ve doz azaltılması ve kesilmesine rağmen aşağıdakiler meydana gelirse ileri özel tetkikler (böbrek biyopsisi gibi) düşünülebilir:

- Serum kreatinin yüksek önemli derecede yükselmiş olarak kalır ve
- Başka bir böbrek fonksiyon belirtecinde kalıcı anormallik (örn. proteinüri, Fanconi Sendromu)



Hepatik fonksiyon:

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyonu testi sonuçlarında yükselmeler gözlenmiştir. Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Özellikle çocuklarda olmak üzere deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, hiperamonyemik ensefalopati bağlamında, bilinç düzeyindeki değişikliklerle bağlantılı ciddi durumlar meydana gelebilir. FEBİND-F tedavisi sırasında mental durumunda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopatinin göz önünde bulundurulması ve amonyak düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Özellikle akut hastalığı olan çocuklarda olmak üzere, sıvı azalması olayları (ishal veya kusma gibi) yaşayan hastalarda yeterli hidrasyonun korunmasına dikkat edilmelidir. Karaciğer yetmezliğiyle ilgili birçok rapor, önceden var olan karaciğer sirozu da dahil olmak üzere önemli morbiditeye sahip hastaları içermektedir. Karaciğer yetmezliğinde etken ya da ağırlaştırıcı faktör bir faktör olarak deferasiroksun rolü göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.8).

Serum transaminazlar, bilirubin ve alkalın fosfatazın tedavi başlatılmadan önce, ilk ay süresince 2 haftada bir ve ardından ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir. Serum transaminaz düzeylerinde diğer nedenlere atfedilemeyen kalıcı ve ilerleyen bir artış varsa, FEBİND-F kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyon testindeki anormalliklerin sebebi açıklığa kavuşturulduktan ya da değerler normal düzeylere döndükten sonra, kademeli doz artışı ile tedaviye daha düşük bir dozda dikkatle tekrar başlanması, ardından dozun aşamalı olarak yükseltilmesi düşünülebilir.

FEBİND-F, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Child-Pugh Sınıf C) (bkz. bölüm 5.2).

Tablo 4 Güvenlilik Takibi İçin Öneriler

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



İşitme ve görme ile ilgili testler	Tedaviden önce, Sonrasında yılda bir defa.
Kilo, boy ve cinsel gelişim.	Tedaviden önce, Pediatrik hastalarda yılda bir defa.

Yaşam beklentisinin kısa olduğu hastalarda (örn. yüksek riskli miyelodisplastik sendromlar), eşlik eden hastalıkların advers olay riskini artırabildiğinde, FEBİND-F'nin yararı sınırlı olabilir ve risklerden daha düşük olabilir. Sonuç olarak, bu hastalarda FEBİND-F ile tedavi önerilmez.

Olumsuz reaksiyon (özellikle ishal) sıklığı nedeniyle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili çocuklarda veriler çok sınırlıdır (bkz. Bölüm 5.1). Sonuç olarak, FEBİND-F tedavisi pediatrik popülasyonda advers reaksiyonları tespit etmek ve demir yükünü takip etmek üzere yakından izlenmelidir. Ayrıca, transfüzyona bağımlı talasemisi olmayan çocukları FEBİND-F ile tedavi etmeden önce hekim, bu tip hastalarda uzun süreli maruziyetin sonuçlarının bilinmediğini bilmelidir.

Gastrointestinal bozukluklar

Deferasiroks alan çocuklar ve adölesanlar dahil olmak üzere, hastalarda gastrointestinal ülserasyon ve kanama bildirilmiştir. Bazı hastalarda multipl ülser gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Sindirim perforasyonu ile komplike olan ülser raporları olmuştur. Ayrıca, özellikle hematolojik maligniteleri ve / veya düşük trombosit sayıları olan yaşlı hastalarda ölümcül gastrointestinal kanamalar bildirilmiştir. FEBİND-F tedavisi sırasında doktorlar ve hastalar gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomlarına karşı tetikte olmalıdır. Hekimler ve hastalar, FEBİND-F tedavisi sırasında gastrointestinal ülserasyon ve kanamaların bulgu ve belirtileri konusunda uyanık olmalı ve ciddi bir gastrointestinal advers reaksiyon şüphesi varsa derhal ek değerlendirme ve tedavi başlatmalıdırlar. FEBİND-F'yi NSAID'ler, kortikosteroidler veya oral bifosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen maddelerle kombinasyon halinde kullanan hastalarda, antikoagülan alan hastalarda ve trombosit sayısı 50.000/mm³ 'ün (50 x 10⁹ /4L) altında olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Deri rahatsızlıkları:

FEBİND-F tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Döküntüler çoğu durumda kendiliğinden kaybolur. Tedaviye ara verilmesi gerektiğinde, deri döküntüleri kaybolduktan sonra daha düşük dozda olmak üzere tedaviye tekrar başlanabilir ve kademeli doz artırımı yapılabilir. Şiddetli durumlarda tedaviye yeniden başlanırken, kısa bir süre oral steroid tedavisi de kullanılabilir.

Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) vakaları bildirilmiştir. DRESS (eozinofili ile uyandırıcı reaksiyonu ve sistemik semptomlar) dahil olmak üzere daha ciddi cilt reaksiyonlarının riski göz ardı edilemez. SJS veya başka ciddi cilt reaksiyonlarından şüphelenilirse, FEBİND-F derhal kesilmelidir ve yeniden atılmaması gerekir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

Deferasiroks kullanan hastalarda vakaların çoğunda tedavinin ilk ayında meydana gelen ciddi hipersensitivite (anafilaksi ve anjiyoödem gibi) reaksiyonları bildirilmiştir (bkz.



bölüm 4.8). Eğer bu tür reaksiyonlar meydana gelir ise FEBİND-F tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir. Anafilaktik şok riski nedeniyle, hipersensitivite reaksiyonu yaşamış olan hastalarda deferasiroks tekrar kullanılmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Görme ve işitme:

FEBİND-F tedavisi sırasında işitme (işitme kaybı) ve göz (lens opasiteleri) rahatsızlıkları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). İşe başlamadan önce ve düzenli aralıklarla (12 ayda bir) işitsel ve oftalmik testler (fundoskopi dahil) önerilir. Tedavi sırasında rahatsızlıklar görülürse, dozda azaltma ya da kesinti düşünülebilir.

Kan hastalıkları:

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni (veya bu sitopenilerin şiddetlenmesi) ve şiddetli anemi rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğunda daha önceden, sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili hematolojik bozuklukların olduğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Bununla birlikte, katkıda bulunan ya da ağırlaştırıcı rolü göz ardı edilemez. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda FEBİND-F tedavisine kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer unsurlar:

Hastanın tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesi ve aşırı şelasyondan kaçınılması amacıyla serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi önerilir (bkz. bölüm 4.2). Serum ferritin, sürekli olarak 500 mikrogram / L'nin altında (transfüzyonel aşırı demir yükünde) veya 300 mikrogram / L'nin altına düşerse (transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlarında) tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

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

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

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

FEBİND-F'nin diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonlarının güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle diğer demir şelatör tedavileri ile kombine edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Yemekle etkileşim:

Deferasiroks film kaplı tabletlerin C_{maks} değeri, yüksek bir yemekle birlikte alındığında artmıştır (% 29 oranında). FEBİND-F film kaplı tabletler tercihen her gün aynı saatte aç karnına ya da hafif bir öğün ile birlikte alınabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

FEBİND-F'nin sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar:



Deferasiroks metabolizasyonu UGT enzimlerine bağlıdır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada deferasiroks (30 mg/kg tek doz suda dağılabilen tablet formülasyonu) ve güçlü UGT rifampisin (600 mg/gün tekrarlı doz) eşzamanlı uygulanması, deferasiroks maruziyetinde % 44'lük bir azalmaya (% 90 CI: % 37 - % 51) sonuçlanmıştır. Bu nedenle, FEBİND-F'nin güçlü UGT indükleyicilerle birlikte uygulanması (örn., rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir), FEBİND-F etkililiğinde bir azalmaya yol açabilir. Hastanın serum ferritini kombinasyon sırasında ve sonrasında izlenmelidir ve gerektiği takdirde FEBİND-F dozunda ayarlama yapılmalıdır.

Enterohepatik döngünün düzeyini belirlemek için yapılan mekanistik bir çalışmada, kolestramin deferasiroks maruziyetini önemli ölçüde azaltmıştır (bkz. bölüm 5.2).

Midazolam ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ajanlar ile etkileşimi:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, deferasiroks suda dağılabilen tabletlerin ve midazolamın (CYP3A4 prob substratı) eş zamanlı verilmesi, midazolam maruziyetini % 17 (% 90 GA: % 8 - % 26) oranında azaltmıştır. Klinik ortamda bu etki daha belirgin olabilir. Bu nedenle, etkinlikte azalma olasılığına bağlı olarak, deferasiroks CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen maddeler ile (örneğin; siklosporin, simvastatin, hormonal kontraseptif ajanlar, bepridil, ergotamin) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır.

CYP2C8 tarafından metabolize edilen repaglinid ve diğer ajanlar ile etkileşim:

Sağlıklı bir gönüllü çalışmada, tek doz 0,5 mg olarak verilen bir CYP2C8 substrat olan repaglinid ile birlikte deferasiroks'ın ılımlı bir CYP2C8 inhibitörü (günde 30 mg / kg, dağılan tablet formülasyonu) olarak eş zamanlı olarak uygulanması, repaglinid EAA ve Cmax'ı yaklaşık olarak artırdı 2-3 kat (% 90 CI [2,03-2,63]) ve 1.6 kat (% 90 CI [1,42-1,84]) idi. Repaglinid için 0,5 mg'dan fazla dozajlar ile etkileşim kurulmadığından, deferasiroks ile repaglinid'in birlikte kullanımı önlenmelidir. Kombinasyon gerekli görünüyorsa, dikkatli klinik ve kan şekeri monitorizasyonu yapılmalıdır (bakınız bölüm 4.4). Deferasiroks ile paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasındaki etkileşim hariç tutulamaz.

Teofilin ve CYP1A2 tarafından metabolize edilen diğer ajanlarla etkileşim:

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, bir CYP1A2 inhibitörü (30 mg / kg / gün tekrarlanan doz, dağılabilir tablet formülasyonu) ve CYP1A2 substrat teofilin (120 mg'lık tek doz) olarak deferasiroksun birlikte uygulanması, teofilin EAA'sının artmasına neden olmuştur % 84 (% 90 CI: % 73 ila % 95). Tek doz Cmaks etkilenmemiştir, ancak teofilin Cmaks artışının kronik dozlarda görülmesi beklenir. Bu nedenle deferasiroks'un teofilinle birlikte kullanılması önerilmez. Deferasiroks ve teofilin birlikte kullanılıyorsa, teofilin konsantrasyonunun ve teofilin dozunun azaltılmasının izlenmesi düşünülmelidir. Deferasiroks ve diğer CYP1A2 substratları arasındaki bir etkileşim dışlanamaz. CYP1A2 tarafından ağırlıklı olarak metabolize olan ve dar terapötik indeksi (örneğin klozapin, tizanidin) olan maddeler için teofilin için de aynı tavsiyeler geçerlidir.

Diğer bilgiler:

Deferasiroks ve alüminyum içeren Antasid preparatlarının eşzamanlı uygulanması resmi olarak incelenmemiştir. Deferasiroksun alüminyum affinitesi demir affinitesinden daha



düşük olmasına rağmen deferasiroks, alüminyum içeren antasid preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır.

Deferasiroks'ın, ülserojen potansiyeli bilinen, yüksek dozda asetilsalisilik asit de dahil olmak üzere NSAID'ler, kortikosteroidler veya oral bisfosfonatlar gibi eş zamanlı olarak kullanılan maddelerle gastrointestinal toksisite riski artabilir (bkz. Bölüm 4.4). Deferasiroks'un antikoagülanlarla birlikte uygulanması gastrointestinal hemoraji riskini de arttırabilir. Deferasiroks bu maddelerle birleştirildiğinde yakın klinik izleme gereklidir.

Deferasiroks ve busulfanın eşzamanlı olarak uygulanması, busulfan maruziyetinde (AUC) bir artışa yol açmıştır; fakat etkileşme mekanizması belirsizliğini korumaktadır. Eğer mümkünse, doz ayarlamasını sağlamak amacıyla bir busulfan test dozunun farmakokinetik değerlendirilmesi (AUC, klirens) yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

FEBİND-F, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5). Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların, FEBİND-F kullanırken kontrasepsiyon için ilave ya da alternatif hormonsuz kullanmaları önerilmektedir.

Gebelik dönemi

Önlem olarak FEBİND-F 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. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da FEBİND-F tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve FEBİND-F tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. FEBİND-F kullanan annelerin, bebeklerini emzirerek beslemeleri önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:



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

Üreme toksisitesi potansiyeli, sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Deferasiroks teratojen etki göstermemiş ama gebe sıçanlara, demir yükü olmayan anne hayvanlarda şiddetle toksik olan yüksek dozlarda verildiğinde; iskelet yapısıyla ilgili varyasyonların sıklığında ve ölü doğan yavru sayısında artışa neden olmuştur. Deferasiroks, fertilité veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır (Bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

FEBİND-F, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde az bir etkiye sahiptir. Ender görülen bir advers reaksiyon olan baş dönmesi (sersemlik hali) bildiren hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

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

Beş yıla kadar süreli dört açık etiketli çalışmada ve iki randomize klinik çalışmada tedavi edilen, transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan 2.102 erişkin ve pediatrik beta-talasemi hastasının geriye dönük bir meta-analizinde, tedavinin ilk yılı sırasında erişkin hastalarda %13.2'lik (%95 GA: -%14.4 ila -%12.1; n=935) ve pediatrik hastalarda %9.9'luk (%95 GA: -%11.1 ila -%8.6; n=1,142) ortalama kreatinin klirensi düşüşü gözlemlenmiştir. Bir yıldan uzun süreyle takip edilen bir hasta alt kümesinde (n=250, beş yıla kadar), takip eden yıllarda ortalama kreatinin klirensinde başkaca bir düşüş gözlenmemiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklenmesi olan hastalarda yapılan 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; ishal (% 9,1), döküntü (% 9,1) ve bulantı (% 7,3), 10 mg/kg/gün deferasiroks alan hastalar tarafından bildirilen çalışma ilacı ile ilişkili en sık advers olaylar olmuştur. 10 mg/kg/gün deferasiroks alan hastaların % 5,5'i ve % 1,8'i, sırasıyla anormal serum kreatinin ve kreatinin klirensi değerleri bildirmiştir. 10 mg/kg/gün deferasiroks ile tedavi edilen hastaların % 1,8'inde, karaciğer transaminazlarında başlangıca göre 2 kat fazla ve normal üst sınırın 5 katı artışlar



bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, FEBİND-F 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: Pansitopeni¹, trombositopeni¹, aneminin kötüleşmesi¹, nötropeni¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve anjiyoödem dahil)¹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik asidoz¹

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi (sersemlik hali)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Katarakt, makülopati

Seyrek: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Sağırılık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Faringolaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

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

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

Seyrek: Özofajit

Bilinmiyor: Gastrointestinal perforasyon¹, akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış



Yaygın olmayan: Hepatit, kolelityazis
Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği^{1,2}

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Pigmentasyon bozukluğu

Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)

Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu¹, hipersensitif vaskülit¹, ürtiker¹, alopesi¹, eritema multiforme¹, toksik epidermal nekroliz (TEN)¹

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Renal tübüler bozukluk² (Fanconi sendromu), glikozüri

Bilinmiyor: Akut böbrek yetmezliği^{1,2}, tübülointerstisyel nefrit¹, nefrolitiyazis¹, renal tübüler nekroz¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

¹ Pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers reaksiyonlar. Bunlar, tıbbi ürüne maruz kalma sıklığını veya nedensel ilişkiyi güvenilir bir şekilde tespit etmenin her zaman mümkün olmadığı spontane raporlardan oluşmaktadır.

² Hiperamonyemik ensefalopati bağlamında, bilinç halindeki değişikliklerle ilişkili ciddi durumlar bildirilmiştir.

Belirtilen yan etkilerin tanımlanması

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

Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesinde kreatinin klirensi

Transversal demir yüklemesi olan 2.102 erişkin ve pediatrik beta talasemi hastasının deferasiroks dispersiyonlu tabletlerle beş randomize ve dört açık etiketli çalışmada beş yıla



kadar sürecek bir süre için retrospektif olarak yapılan bir meta-analizde erişkinlerde ortalama kreatinin klirensi azalması% 13.2'dir Çocuk hastalarda birinci yılda hastalar (% 95 GA -% 14.4 -% 12,1; n = 935) ve% 9.9 (% 95 CI: -% 11,1 - -% 8.6, n = 1.142) görülmüştür. Beş yıla kadar takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klirensinde daha fazla azalma gözlenmemiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları olan hastalarda klinik çalışma

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

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

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

FEBİND-F ile tedavi edilen beta talasemili çocuklarda ve ergenlerde renal tübülöpati bildirilmiştir. Pazarlama sonrası raporlarda, çocuklarda yüksek oranda Fanconi Sendromu kaynaklı metabolik asidoz vakaları meydana gelmiştir. Özellikle çocuklar ve adölesanlar olmak üzere akut pankreatit bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

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 deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonunun 80 mg/kg'lık tek dozları 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

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 formülasyonu); kilo başına vücuttan günde sırasıyla 0,119, 0,329 ve 0,445 mg demir uzaklaştırılmasını sağlamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlik:

Klinik çalışmaları deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu ile gerçekleştirilmiştir.

Deferasiroks, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklemesi olan 411 erişkin (yaş≥16) ve 292 pediyatrik (2 ila <16 yaş arası) hastada araştırılmıştır. Pediyatrik hastalardan 52'si 2 ila 5 yaş arasındadır. Bu denekler, beta-talasemi, orak hücreli anemi ve diğer doğuştan ya da edinsel anemiler (myelodisplastik sendromlar, Diamond-Blackfan sendromu, aplastik anemi ve ender görülen diğer anemiler) nedeniyle transfüzyon uygulanan hastalardır.

Beta-talasemisi olan ve sık sık kan transfüzyonu uygulanan erişkin ve pediyatrik hastalarda günde 20 ve 30 mg/kg deferasiroks suda dağılabilen tabletin bir yıl boyunca kullanılması; vücuttaki total demiri işaret eden göstergelerde azalma sağlamış; karaciğerdeki demir konsantrasyonunu sırasıyla ortalama -0,4 ve -8,9 mg Fe/gram karaciğer dokusu (biyopsi kuru ağırlığı) azaltmış ve serum ferritin düzeylerinin ortalama olarak sırasıyla -36 ve -926 mikrogram/L azalmasına neden olmuştur. Aynı dozlardaki vücuttan atılan demir: vücuda giren demir oranlarının sırasıyla 1,02 ve 1,67 olması, sırasıyla net demir dengesinin ve vücuttan demir uzaklaştırılmasının sağlandığını göstermiştir. Deferasiroks, daha başka



anemileri olan, demir yükü mevcut hastalarda da benzer terapötik yanıtlar elde edilmesine neden olmuştur. Günde 10 mg/kg deferasiroks suda dağılabilen tabletin 1 yıl boyunca kullanılması, seyrek olarak transfüzyon uygulanan veya değişim (exchange) transfüzyonu uygulanan hastalarda net demir dengesini sağlayacak dozlardır. Serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi, karaciğerdeki demir konsantrasyonu değişikliklerini yansıtmış ve serum ferritin düzeylerinin, tedaviye alınan yanıtın izlenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir. MRG kullanılan sınırlı klinik veriler (başlangıçta normal kardiyak fonksiyona sahip olan 29 hasta), deferasiroks 10-30 mg/kg/gün (suda dağılabilen tablet formülasyonu) ile 1 yıl tedavinin de kalpteki demir düzeylerini azaltabileceğini göstermektedir (ortalama olarak MRI T2* 18,3 milisaniyeden 23,0 milisaniyeye yükselmiştir).

Beta-talasemisi olan ve transfüzyona bağlı aşırı demir yükü meydana gelen 586 hastada yapılan pivotal karşılaştırmalı çalışmanın ilk analizi, toplam hasta popülasyonu analizinde deferasiroks suda dağılabilen tabletlerin deferoksamin ile eşit etkinliğe sahip olduğunu göstermemiştir. Bu çalışmaya ilişkin post-hoc analize göre, karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g ka olan ve deferasiroks suda dağılabilen tablet (20 ve 30 mg/kg) ya da deferoksamin (35 ila ≥ 50 mg/kg) ile tedavi edilen hasta alt grubunda eşit etkinlik 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 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 dispersiyonlu tabletlerin 2:1 doz oranında kullanıldığında (yani, deferoksamin dozunun yarısı kadar FEBİND-F dozu) deferoksamin kadar etkin olabilmektedir. Deferasiroks film kaplı tabletler için 3:1 doz oranı düşünülebilir (yani, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri değerinde bir deferasiroks film kaplı tablet dozu). Ancak, bu doz uygulama önerisi klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir.

Buna ek olarak, çeşitli nadir anemiler veya orak hücre hastalığına sahip karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe / g ka olan hastalarda, deferasiroks vücuttaki toplam demiri dispersiyon haline getirilebilir. Ortalama olarak karaciğer demir konsantrasyonu, deferasiroks dispersiyonlu tabletlerle (başlangıç dozu 10 mg / kg / gün) 3,80 mg Fe / g ka azalmıştır ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,38 mg Fe / g ka artmıştır (p <0,001). Deferasiroks dispersiyonlu tabletlerle (başlangıç dozu 10 mg / kg / gün) ortalama olarak serum ferritin 222,0 mikrogram / l oranında azaldı ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 mikrogram / l artmıştır (p <0.001).

2 ila <6 yaşları arasındaki (kayıtta) transfüzyonel hemosiderozisi olan ve deferasiroks kullanmış 267 çocuk ile yapılan 5 yıl süreli bir gözlemsel çalışmada, serum kreatinin düzeyinde > 33 artışın olduğu ve ≥ 2 ardışık değerlendirmede değerin normalin üst sınırının üstünde olduğu hastalar (% 3,1) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerinin normalin üst sınırının 5 katından daha yüksek olduğu hastalar (% 4,1) dahil olmak üzere,



genel yetişkin ve daha büyük pediatrik popülasyonla karşılaştırıldığında 2 ila <6 yaşındaki pediatrik hastalarda FEBİND-F'nin güvenilirlik ve tolerabilite profilinde klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Çalışmayı tamamlayan 145 hastanın sırasıyla % 20,0 ve % 8,3'ünde münferit ALT ve aspartat aminotransferaz yükselmesine ilişkin durumlar bildirilmiştir.

Deferasiroks film kaplı ve suda dağılabilen tabletin güvenliğini değerlendirmek için gerçekleştirilen bir çalışmada, transfüzyona bağlı talasemisi ya da miyelodisplastik sendromu olan 173 yetişkin ve pediatrik hasta 24 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Film kaplı ve suda dağılabilen tabletler için benzer bir güvenilirlik profili gözlenmiştir.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yükü olan hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada iki farklı deferasiroks rejimi (5 ve 10 mg/kg/günlük başlangıç dozu, her bir kolda 55 hasta) ve denk plasebonun (56 hasta) etkililiği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 145 yetişkin ve 21 pediatrik hasta kaydedilmiştir. Birincil etkililik parametresi karaciğer demir konsantrasyonunda (KDK) 12 aylık tedaviden sonra başlangıca göre meydana gelen değişiktir. İkincil etkililik parametrelerinden biri başlangıç ve dördüncü çeyrek arasında serum ferritinindeki değişiktir. 10 mg/kg/günlük başlangıç dozunda, deferasiroks suda dağılabilen tablet toplam vücut demiri belirteçlerinde azalmalara yol açmıştır.

Ortalamada karaciğer demir konsantrasyonu deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 3,8 mg Fe/g ka azalmış ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,38 mg Fe/g ka artmıştır ($p<0,001$). Ortalamada, serum ferritin düzeyi, deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 222 mikrogram/L'ye kadar azalırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 mikrogram/L'ye kadar artış göstermiştir ($p<0,001$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deferasiroks film kaplı tabletler, deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir. Film kaplı tablet formülasyonu (360 mg dozda), açlık koşullarında plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki ortalama alan (EAA) bakımından deferasiroks suda dağılabilen tabletler (500 mg dozuna) ile eşdeğer bulunmuştur. Cmaks değeri % 30 artmıştır (% 90 CI: % 20,3 - % 40); ancak bir klinik maruziyet/yanıt analizi, bu gibi bir artışın klinik olarak anlamlı etkilerine dair bir kanıt ortaya koymamıştır.

Emilim:

Deferasiroks (suda dağılabilen tablet formülasyonu) oral uygulama sonrasında yaklaşık 1,5 ila 4 saatlik maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen medyan süre (Tmaks) ile emilmektedir. Deferasiroksun (suda dağılabilen tablet formülasyonu) mutlak biyoyararlanımı (EAA), intravenöz doz ile karşılaştırıldığında yaklaşık % 70'tir. Film kaplı tablet formülasyonun mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. Deferasiroks



film kaplı tabletlerin biyoyararlanımı, suda dağılabilen tabletler ile elde edilenden % 36 daha yüksek olmuştur.

Sağlıklı gönüllülere açlık koşulları altında ve düşük oranda yağ içeren (yağ içeriği <% 10 kalori) ya da yüksek oranda yağ içeren (yağ içeriği >% 50 kalori) öğün ile birlikte film kaplı tabletlerin uygulanmasını içeren bir besin etkisi çalışması, EAA ve Cmaks'ın düşük oranda yağ içeren öğünden sonra hafif azaldığını göstermiştir (sırasıyla % 11 ve % 16 oranlarında). Yüksek oranda yağ içeren bir öğünden sonra EAA ve Cmaks artmıştır (sırasıyla % 18 ve % 29 oranlarında). Cmaks değerinde formülasyondaki değişikliğe bağlı artış ve yüksek oranda yağ içeren öğüne bağlı artış aditif olabilir ve bu nedenle film kaplı tabletlerin ya aç karnına ya da hafif bir öğünle birlikte alınması önerilmektedir.

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 bağırsakta dekonjugasyonu ve tekrar emilimi (enterohepatik dolaşım) olasıdır.

Deferasiroksun ana metabolik yolak glukuronidasyon reaksiyonu, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (dozun yaklaşık % 8'i) görünmektedir. Hidroksiürenin, in vitro koşullarda deferasiroks metabolizmasını inhibe ettiği gözlenmemiştir. Deferasiroks enterohepatik döngüye uğrar. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek deferasiroks dozundan sonra, kolestiramin uygulanması, deferasiroks maruziyetinde (EAA) % 45 azalma ile sonuçlanmıştır.

Eliminasyon:

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

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kararlı durum halinde deferasiroksun Cmaks and EAA0-24 saat değerleri dozla yaklaşık olarak doğrusal olacak şekilde artar. Çoğul dozları izleyen birikim faktörü, 1,3-2,3'tür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Ergenlerin (12 - ≤ 17 yaş) ve çocukların (2 - <12 yaş) tek ve çoklu dozlardan sonra



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

Cinsiyet:

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

Geriatrik popülasyon:

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

Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

Deferasiroksun farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. Hafif hepatik bozukluğu (Child Pugh A) olan 6 gönüllüde deferasiroks suda dağılabilen tabletin ortalama EAA değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değere kıyasla % 16 oranında artmışken, orta şiddette hepatik bozukluğu (Child-Pugh B) olan 6 gönüllüde deferasiroksun EAA değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değer kıyasla % 76 oranında artmıştır. Hafif veya orta şiddette hepatik bozukluğu olan gönüllülerde deferasiroksun ortalama C_{max} değeri normal hepatik fonksiyona sahip gönüllülerde bulunan değere kıyasla % 22 oranında artmıştır. Şiddetli hepatik bozukluğun (Child-Pugh C) etkisi sadece bir hastada değerlendirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

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

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik-öncesi veriler güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksik etki veya karsinojenik potansiyel üzerine yapılan konvansiyonel çalışmaların sonuçları temel alındığında, aşırı demir yükü bulunan hastalarda özel bir tehlikeyi 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 genotoksikite testleri ya negatif (Ames testi, kromozomal anomali testi) ya da pozitifdir (V79 taraması). Deferasiroks ölümcül dozlarda, demir yüklenmemiş sıçanlarda karaciğer olmasa da kemik iliğinde in vivo mikronükleus oluşumuna neden olmuştur. Bu tip etkiler daha önce demir yüklenmiş sıçanlarda gözlenmemiştir. Deferasiroks 2 yıllık bir çalışmada sıçanlara ve 6 aylık bir çalışmada p53+/- heterozigot farelere uygulandığında 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, fertilitate veya



üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet içeriği:

Mikrokristalin selüloz101

Mikrokristalin selüloz102

Povidon K30

Krospovidon

Magnezyum stearat

Kolloidal silikon dioksit anhidrus

Poloksamer 188

Film Kaplama maddesi (Opadry Blue 03F205038)

HPMC 2910/Hipromelloz

Titanyum dioksit

Makrogol/PEG

Talk

FD&C Blue #2 Indigo karmin alüminyum lake

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 24 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında nemden koruyarak saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Febind-F 90 mg Film Kaplı Tablet ürünümüz, her bir blisterde 10 tablet olacak şekilde bir karton kutu içerisinde 30 tabletten oluşan PVC/PE/PVDC alüminyum folyo blisterlerde kullanma talimatı ile birlikte takdim edilir.

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

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

7 RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. Ve Tic. A.Ş.

Şerifali Mah. Bayraktar Bulvarı Beyan Sok.No:12

Ümraniye / İSTANBUL

Telefon : +90 216 314 23 23

Faks : +90 216 314 62 15



- 8 RUHSAT NUMARASI**
2024/56
- 9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**
13.03.2024
- 10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

