

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

FERRİPROX 500 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir tablet 500 mg deferipron içerir.

Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde çentiğin bir tarafında "APO" diğer tarafında "500" yazısı, diğer yüzü düz olan beyaz veya soluk beyaz, kapsül şekilli film kaplı tablet. Tabletler çentiklidir ve ikiye bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- FERRİPROX monoterapisi, uygulanan şelasyon tedavisinin kontrendike olduğu veya yetersiz kaldığı talasemi major gözlemlenen hastalarda, aşırı demir yükünün tedavisi için kullanılmaktadır.
- Bir demir şelatörü kullanımının etkisiz olduğu veya başta kalp ile ilişkili olmak üzere hayatı tehdit eden durumların hızlı bir şekilde önlenmesi veya tedavisi için demir azaltımının gerekli olduğu durumlarda kombine kullanımda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi

Deferipron tedavisi, talasemi hastalarının tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından başlatılmalı ve sürdürülmelidir.

Deferipron genellikle vücut ağırlığına göre 25 mg/kg olmak üzere oral yolla, günde üç kez, günlük toplam 75 mg/kg doz olarak verilir. Kg başına verilecek doz miktarı, hesaplama en yakın birim olan yarım tablete göre ayarlanmalıdır. Aşağıdaki tabloda 10 kg'lık artışlar halinde, vücut ağırlığına göre önerilen dozlar verilmektedir.

Vücut ağırlığı (kg)	Toplam günlük doz (mg)	Doz (mg, üç kez/gün)	Tablet sayısı (üç kez/gün)
20	1500	500	1.0
30	2250	750	1.5
40	3000	1000	2.0
50	3750	1250	2.5

60	4500	1500	3.0
70	5250	1750	3.5
80	6000	2000	4.0
90	6750	2250	4.5

Günlük 100 mg/kg üzerinde günlük toplam doz, advers etkilerin potansiyel olarak artma riski nedeniyle tavsiye edilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.4, 4.8 ve 4.9)

Önerilen maksimum dozun 2.5 katından fazlasının kronik kullanımı nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir.

Doz ayarlaması

FERRİPROX'un vücuttaki demir miktarını düşürme etkisi, doz ve demir yüklemesinin derecesine bağlıdır. FERRİPROX tedavisine başlandıktan sonra, serum ferritin konsantrasyonları veya vücut demir yüküne işaret eden diğer indikatörler; 2-3 ayda bir vücut demir yükünün kontrolündeki şelasyon rejiminin uzun süreli etkinliğini değerlendirmek üzere takip edilmelidir. Doz ayarlaması, tedavi hedeflerine ve hastanın tedaviye yanıtına göre düzenlenmelidir (vücuttaki demir yükünün idamesi veya düşürülmesi). Eğer serum ferritin ölçümleri 500 µg/l'nin altına düşerse deferipron ile tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer demir şelatörleriyle kullanıldığı durumlarda doz ayarlaması

Monoterapinin yetersiz olduğu hastalarda; FERRİPROX standart dozda (75 mg/kg/gün) deferoksamin ile birlikte kullanılabilir. Ancak, kullanılan doz günde 100 mg/kg'ı aşmamalıdır.

Demirin sebep olduğu kalp yetmezliği vakalarında, deferoksamin tedavisine, 75-100 mg/kg/gün dozunda FERRİPROX eklenmelidir. Deferoksaminin ürün bilgisine bakılmalıdır.

Aşırı demir azalması riski nedeniyle, serum ferritin seviyeleri 500 µg/l altına düşen hastalarda demir şelatörlerinin eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda deferipron kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur. Deferipron karaciğerde metabolize olduğu için, bu gruptaki hastalara deferipron tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalı ve karaciğer fonksiyonu takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda deferipron kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur. Deferipron esas olarak böbrekler yoluyla atıldığı için, böbrek yetmezliği bulunan hastalarda komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu kabul edilebilir. Bu gruptaki hastalara deferipron tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalı ve böbrek fonksiyonu takip edilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

6 ile 10 yaş arasındaki çocuklarda deferipron kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanmayınız.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalar için önerilen farklı bir pozoloji yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Tekrarlayan nötropeni öyküsü
- Agranülositoz öyküsü
- Gebelik (Bkz. Bölüm 4.6)
- Emzirme (Bkz. Bölüm 4.6)
- Deferipronun neden olduğu nötropenin mekanizması tam olarak bilinmediği için, hastalar nötropeni ile ilişkili olduğu bilinen ya da agranülositoza neden olabilen ilaçları kullanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Nötropeni / Agranülositoz

Deferipronun, agranülositoz da dahil nötropeniye neden olduğu bilinmektedir. Hastanın nötrofil sayımı her hafta yapılmalıdır.

Klinik çalışmalarda, haftalık olarak nötrofil sayısının izlenmesinin, nötropeni ve agranülositoz vakalarının saptanmasında etkili olduğu görülmüştür. Tedavinin durdurulması ile nötropeni ve agranülositoz da ortadan kalkmaktadır. Hastada, deferipron tedavisi gördüğü sırada bir enfeksiyon gelişmesi halinde, tedaviye ara verilerek nötrofil sayımı daha sık aralıklarla yapılmalı ve takip edilmelidir. Hastalar; ateş, boğaz ağrısı, grip gibi enfeksiyona işaret eden semptomların ortaya çıkması halinde derhal doktorlarını bilgilendirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Nötropeni vakalarının tedavisi ile ilgili öneriler aşağıda yer almaktadır. Deferipron tedavisine başlamadan önce tedavi yönetimi amacıyla hasta için protokol hazırlanması önerilmektedir.

Hasta nötropenik ise deferipron tedavisine başlanmamalıdır. Başlangıçtaki mutlak nötrofil sayımı (ANC) $1.5 \times 10^9/l$ 'den düşükse, agranülositoz ve nötropeni riski daha yüksektir.

Nötropeni vakası görülmesi halinde

Hastanın derhal deferipron ve nötropeniye neden olabilecek diğer tıbbi ürünlerin kullanımını durdurması istenir. Mutlak nötrofil sayısı 500-1500/ml olan hastalarda ilaç kesilmeli ve düzelmeye kadar izlenmelidir. Daha sonra potansiyel yararın potansiyel riskten daha fazla olması durumunda yeniden başlanabilir. Mutlak nötrofil sayısı $<500/ml$ ise tedavi kesilmesine ek olarak hospitalizasyon düşünülmelidir. Enfeksiyon riskini azaltmak için hastanın diğer kişilerle teması sınırlandırılır. Tanı konulur konulmaz, çekirdekli alyuvar hücrelerinin varlığına göre düzeltilmiş beyaz kan hücre sayımı (WBC),

nötrofil sayımı ve platelet sayımını da içeren tam kan sayımı (CBC) yapılır ve bu işlem her gün tekrarlanır. Nötropenin iyileşmesinden sonra hastanın tamamen iyileştiğinden emin olmak için, takip eden üç hafta boyunca CBC, WBC, nötrofil ve platelet sayımlarının sürdürülmesi tavsiye edilir. Nötropeniyle aynı zamanda bir enfeksiyon geliştiğine dair kanıt olması halinde, gerekli kültür ve teşhis prosedürleri uygulanarak, uygun bir tedaviye başlanır.

Ağır nötropeni veya agranülositoz vakalarının görülmesi halinde Yukarıdaki verilen talimatlara uyulur ve olayın tanımlandığı gün, granülosit koloni uyarıcı faktörü tedavisi gibi uygun bir tedaviye başlanır ve bu tedavi hastanın durumu düzeline kadar her gün sürdürülür. Hasta koruyucu karantinaya alınır ve klinik endikasyon varsa hastaneye yatırılır.

Tekrar deneme (rechallenge) konusundaki bilgiler çok sınırlıdır. Bu nedenle, nötropeni durumunda, yeniden deneme önerilmez. Agranülositoz durumunda ise yeniden deneme kontrendikedir.

Karsinojenisite / mutajenisite / fertilité üzerindeki etkileri
Genotoksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar, deferipronun karsinojenik potansiyelinin göz ardı edilemeyeceğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3).
Deferipronun fertilité üzerindeki etkisini inceleyen herhangi bir hayvan deneyi bulunmamaktadır.

Plazma çinko konsantrasyonu

Plazma çinko konsantrasyonunun izlenmesi ve düşük olması halinde destekleyici önlem alınması önerilir.

HIV pozitif ya da bağışıklık sistemi zayıf diğer hastalar

HIV pozitif ya da bağışıklık sistemi zayıf diğer hastalarda deferipron kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur. Deferipronun nötropeni ve agranülositozla ilişkili olduğu düşünülecek olursa, bağışıklık sistemi zayıflamış hastalarda tedaviye başlamadan önce risk/yarar hesabının iyi yapılması gerekir.

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği ve karaciğer fibrozu olan hastalar

Böbrek ya da karaciğer yetmezliği olan hastalarda deferipron kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur. Deferipron esas olarak böbrekler yoluyla atıldığı için , böbrek yetmezliği bulunan hastalarda komplikasyon riskinin daha yüksek olduğu kabul edilebilir. Benzer şekilde, deferipron karaciğerde metabolize olduğu için, karaciğer fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda dikkatli hareket etmek gerekir. Deferipron tedavisi sırasında, bu hastalarda böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Serum alanin aminotransferazda (ALT) ısrarlı bir yükselme varsa, deferipron tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Talasemi hastalarında, karaciğer fibrozisi ile aşırı demir yüklenmesi ve/veya Hepatit C arasında bir ilişki vardır. Hepatit C hastalarında demir şelasyonunun optimal düzeyde olmasına dikkat edilmelidir. Bu hastalarda karaciğer histolojisinin dikkatle izlenmesi önerilir.

İdrarda renk değişikliği

Hastalar, demir-deferipron kompleksinin atılması nedeniyle idrarlarında kırmızımsı/kahverengi bir renk değişikliği olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

Nörolojik bozukluklar

Önerilen maksimum dozun 2.5-3 katı bir dozla bir kaç yıl tedavi gören çocuklarda nörolojik bozukluklar gözlenmiştir, ancak standart deferipron dozu kullanımı ile de bu etkiler gözlenmiştir. Deferipron tedavisi verilirken, 100 mg/kg/gün üzerindeki dozların önerilmediği unutulmamalıdır. Nörolojik bozukluklar görülürse deferipron kullanımına devam edilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.8 ve Bölüm 4.9)

Diğer demir şelatörleri ile birlikte kullanım

Kombinasyon tedavisinin kullanımı, vakaya göre değerlendirilmelidir. Tedaviye verilen yanıt, düzenli aralıklarla değerlendirilmeli ve yan etkilerin oluşumu yakından takip edilmelidir. Deferipron ve deferoksaminin kombine kullanımı esnasında, ölümcül olaylar ve yaşamı tehdit eden durumlar (agranülositoz nedeniyle) bildirilmiştir. Herhangi bir şelatör ile monoterapinin yeterli olduğu veya serum ferritin seviyelerinin 500 µg/l altına düştüğü durumlarda, deferoksamin ile kombine tedavi önerilmemektedir. FERRİPROX ve deferasiroksun kombine kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır ve bu tür kombine kullanımının düşünülmesi durumunda dikkat edilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Deferipronun neden olduğu nötropenin mekanizması tam olarak bilinmediği için, deferipron tedavisi gören hastalar nötropeniyle ilişkili olduğu bilinen ya da agranülositoza neden olabilen ilaçları kullanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Deferipronun metalik katyonlara bağlanma özelliği nedeniyle, alüminyum bazlı antiasitler gibi trivalan katyona-bağlı ilaçlarla deferipron arasında etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. Bu nedenle, alüminyum bazlı antiasitler ve deferipronun eş zamanlı kullanımı önerilmemektedir.

Deferipronun, C vitamini ile birlikte kullanılmasının güvenliliği konusunda resmi bir çalışma yoktur. Bildirilen advers etkiler göz önüne alındığında, deferipronla C vitamini birlikte kullanıldığında dikkatli olmak gerekmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: X (kontrendike)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

İlacın klastojenik ve teratojenik özellikleri nedeniyle, deferipron tedavisi gören doğurgan yaştaki kadınların gebe kalmamaya dikkat etmeleri ve gebeliği önleyici tedbirler almaları

önerilmektedir. Gebe olduğunu fark eden ya da gebe olmayı planlayan kadınlar deferipron tedavisini derhal bırakmalıdırlar (Bkz. Bölüm 4.3).

Gebelik dönemi

Deferipronun, gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda üreme toksisitesi gözlenmiştir. Gebelik döneminde kullanımına ilişkin yeterli veri bulunmamaktadır.

FERRİPROX gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Laktasyon dönemi

Deferipronun insan sütünde salgılanıp salgılanmadığı bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılmış herhangi bir prenatal veya postnatal üreme çalışması bulunmamaktadır. Emziren kadınların deferipron kullanmamaları gerekir. Deferipron tedavisinin zorunlu olduğu durumlarda emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği/fertilite

Hayvanlarda fertilite veya erken embriyonik gelişime dair herhangi bir etki görülmemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler:

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilere ilişkin herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Deferipronla yapılan klinik çalışmalarda en yaygın bildirilen yan etkiler hastaların %10'undan fazlasında bildirilmiş olan mide bulantısı, kusma, karın ağrısı ve kromatüridir. Deferipronla yapılan klinik çalışmalarda bildirilen en şiddetli advers reaksiyon hastaların yaklaşık %1'inde bildirilmiş nötrofil sayısının $0.5 \times 10^9/l$ 'den düşük olduğu agranülositozdur. Hastaların yaklaşık %5'inde daha az şiddetli nötropeni epizodları bildirilmiştir.

Deferipronla yapılan klinik çalışmalarda bildirilen en ciddi advers etki, % 1.1 (100 hasta-tedavi yılı başına 0.6 vaka)insidans gösteren agranülositozdur (nötrofiller $< 0.5 \times 10^9/l$) (Bkz. Bölüm 4.4) . Daha az şiddetli nötropeninin gözlenen insidansı (nötrofil $< 1.5 \times 10^9/l$) ise %4.9'dur (100 hasta-yılı için 2.5 vaka). Bu oran; altta yatan nötropeni insidansı yüksek talasemi hastalarında, özellikle de hipersplenizmi olan hastalarda dikkate alınmalıdır.

Deferipron tedavisi gören hastalarda, genellikle hafif ve geçici özellikte diyare bildirilmiştir. Gastrointestinal etkiler genellikle tedavinin başlangıç evresinde daha sık görülmekte ve hastaların çoğunda tedavinin kesilmesine neden olmadan bir kaç hafta içinde düzelmektedir. Bazı hastalarda, deferipron dozunu önce azaltmak ve daha sonra kademeli olarak arttırmak yararlı olabilir. Deferipron tedavisi gören hastalarda, bir ya da daha fazla ekleme kendini belli eden hafif ağrılardan, efüzyon ve belirgin sakatlığa yol açabilecek

kadar ağır seyreden artrite kadar uzanan artropati olayları da bildirilmiştir. Hafif artropatiler çoğunlukla geçicidir.

Deferipron alan hastalarda, serumdaki karaciğer enzimlerinde yükselme bildirilmiştir. Bu hastaların büyük kısmında artış, asemptomatik ve geçici olup dozun azaltılmasına ya da tedavinin kesilmesine gerek kalmadan başlangıç değerlerine dönmüştür (Bkz. Bölüm 4.4)

Bazı hastalarda, demir yüklenmesinde artış veya hepatit C'ye bağlı olarak hastanın fibrozunda ilerleme görülmüştür.

Hastaların çok az bir kısmında, deferiprona bağlı olarak plazmada çinko düzeyi düşük bulunmuştur. Oral çinko desteğiyle düzey normale dönmüştür.

100 mg/kg/gün olan maksimum önerilen dozun 2.5 katından yüksek bir dozla gönüllü olarak birkaç yıl tedavi gören çocuklarda, serebellar semptomlar, diplopi, lateral nistagmus, psikomotor yavaşlama, el hareketleri ve aksiyel hipotoni gibi nörolojik bozukluklar görülmüştür. Pazarlama sonrası deneyimlerde standart deferipron dozu ile tedavi gören çocuklarda; hipotoni vakası, dengesizlik, yürüyememe ve hipotoni ile beraber uzuv hareketi yapamama raporlanmıştır. Bu nörolojik bozukluklar, deferipronun kesilmesiyle kademeli olarak gerilemiştir. (Bkz. Bölüm 4.2, Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.9).

Deferoksamin ile kombinasyon tedavisinin klinik çalışmalar, pazarlama sonrası deneyimler ve yayımlanan literatürlerde gözlemlenen güvenlilik profili, monoterapi için karakterize edilenle uyumlu bulunmuştur.

Klinik araştırmaların birleştirilmiş güvenlilik veritabanından elde edilen veriler (FERRİPROX monoterapisi için 1343 hasta-yıl maruziyeti ve FERRİPROX ile deferoksamin için 244 hasta-yıl maruziyeti), "kalp hastalıkları", "kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları" ile "renal ve üriner hastalıklar" için Sistem Organ Sınıflandırması kapsamında görülen advers reaksiyonların sıklığında istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.05$) farklılıklar göstermiştir. "Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları" ile "renal ve üriner hastalıkların" insidansı, monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisinde daha düşükken; "kalp hastalıklarının" insidansı, monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisinde daha yüksektir.

Monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisi esnasında bildirilen daha yüksek orandaki "kalp hastalıkları", büyük olasılıkla, kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda daha önceden var olan kalp rahatsızlıklarının insidansının yüksek olması ile ilişkilidir. Kombinasyon tedavisi uygulanan hastalarda kardiyak olayların dikkatli olarak takip edilmesi gerekmektedir (bkz. bölüm 4.4).

Kombinasyon tedavisi uygulanan 18 çocuk ve 97 yetişkin tarafından deneyimlenen advers reaksiyonların insidansı, artropati haricinde, iki yaş grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (çocukların %11.1'ine karşın, yetişkinlerin hiçbirinde $p=0.02$). 100 hasta-maruziyet yılı başına reaksiyonların oran değerlendirmesi, yalnızca ishal oranının, yetişkinlere (2.01, $p=0.01$) kıyasla çocuklarda (11.05) anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermiştir.

Advers olayların sıklığı: 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 ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın : Nötropeni, agranülositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları:

Bilinmiyor : Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın : İştah artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın : Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Bulantı, karın ağrısı, kusma

Yaygın : Diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Bilinmiyor : Kaşıntı, ürtiker

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın : Artralji

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın : Kromatüri

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın : Yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın : Karaciğer enzimlerinde artış

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; eposta;tufam@titck.gov.tr;tel:0 800 314 00 08; faks:0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Akut doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Bununla birlikte, 100 mg/kg/gün olan önerilen maksimum dozun 2.5 katından yüksek bir dozla gönüllü olarak birkaç yıl tedavi gören çocuklarda serebellar semptomlar, diplopi, lateral nistagmus, psikomotor yavaşlama, el hareketleri ve aksiyel hipotoni gibi nörolojik bozukluklar görülmüştür. Bu nörolojik bozukluklar, deferipronun kesilmesiyle kademeli olarak gerilemiştir.

Doz aşımı durumunda, hastanın klinik durumunun yakından izlenmesi gerekir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Demir şelasyon ajanı

ATC kodu V03AC02

Etki mekanizması:

Etkin madde demire 3:1 molar oranda bağlanan bir bidentat ligand olan deferiprondur (3 hidroksi- 1 ,2-dimetilpiridin-4-on).

Farmakodinamik etkiler:

Klinik çalışmalar deferipronun, transfüzyona bağımlı talasemi hastalarında demir atılımını teşvik etmede ve günde 3 kez 25 mg/kg dozda uygulandığında, serum ferritin miktarına göre belirlenen demir birikimindeki artışı önlemede etkili olduğunu göstermiştir.

Majör talasemili hastalarda demir dengesi üzerine yayımlanmış literatürden elde edilen veriler; FERRİPROX ile deferoksaminin eşzamanlı kullanımının (her iki şelatörün de aynı gün içerisinde, eşzamanlı veya sıralı olarak uygulanması, ör. FERRİPROX'un gündüz, deferoksaminin gece verilmesi) ilaçların tek başlarına kullanıldıkları durumdan daha fazla demir atılıma neden olduğunu göstermiştir. Bahsi geçen araştırmalardaki FERRİPROX dozları, 50 ila 100 mg/kg/gün arasında değişmekte olup; deferoksamin dozları, 40 ila 60 mg/kg/gün arasında değişmektedir. Bununla birlikte, şelasyon tedavisi, her zaman demirin sebep olduğu organ hasarına karşı koruma sağlamamaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik

LA16-0102, LA-01 ve LA08-9701 çalışmaları, transfüzyon hastalarında serum ferritini kontrol etmek açısından FERRİPROX ve deferoksamin etkilerini karşılaştırmıştır. FERRİPROX ve deferoksamin, bu hastalarda sürekli transfüzyonla demir uygulanmasına karşın vücut demir yükünü azaltma veya net stabilizasyon oluşturma açısından eşdeğer etki göstermiştir. (regresyon analizine göre, serum ferritinde negatif bir eğilim olan hasta oranı açısından iki tedavi grubu arasında fark yoktur; $p > 0.05$).

Miyokardiyal demir yükünü ölçmek için manyetik rezonans görüntülemesi (MRI), T2* de kullanılmıştır. Aşırı demir yükü, konsantrasyona bağlı MRI T2*sinyal kaybı yaratmıştır. Böylece, artmış miyokardiyal demir, miyokardiyal MRI T2* değerlerini azaltmıştır. Miyokardiyal MRI T2* değerleri 20 milisaniyeden azsa, kalpte aşırı demir birikimine işaretler. Tedavi sırasında MRI T2* artışı, demirin kalpten atıldığına işaretler. MRI T2* değerleri ve kalp fonksiyonu arasında pozitif bir ilişki vardır (Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)) ile ölçülerek gösterilmiştir).

Çalışma LA16-0102, transfüzyon bağımlı talasemi hastalarında kardiyak demir yükü azaltma ve kalp fonksiyonunu iyileştirme etkisi açısından FERRİPROX ve deferoksamin etkilerini karşılaştırmıştır (LVEF ile ölçülür). Kalbinde aşırı demir yükü olan 61 hasta önce deferoksamin ile tedavi edilerek ya deferoksamine devam etmek (ortalama doz 43 mg/kg/gün; N=31) veya FERRİPROX ilacına geçmek için (ortalama doz 92 mg/kg/gün N=29) randomize edilmiştir. 12 aylık çalışma süresince, FERRİPROX kalpteki demir yükünü azaltmak açısından deferoksaminden üstün olmuştur. FERRİPROX ile tedavi edilen hastalarda kardiyak T2*3 milisaniyeden daha fazla iyileşmiştir, deferoksamin ile tedavi edilen hastalarda bu değişim 1 milisaniye civarında olmuştur. Aynı zaman noktasında, FERRİPROX grubunda LVEF başlangıca göre, 3.07 ± 3.58 mutlak birim (%) artmıştır, deferoksamin grubunda 0.32 ± 3.38 mutlak birim (%) artmıştır. (gruplar arası değişim; $p=0.003$).

Çalışma LA12-9907, son 4 yıldır FERRİPROX (N=54) veya deferoksamine (N=75) ile tedavi edilen 129 talasemi majör hastasında sağkalımı, kalp hastalığı insidansını ve kalp hastalığını ilerlemesini karşılaştırmıştır. Kardiyak son noktalar, ekokardiyogram, elektrokardiyogram, New York Kalp Vakfı sınıflaması ve kardiyak nedenli ölüm açısından değerlendirilmiştir. İlk değerlendirmede kalp fonksiyon bozukluğu olan hasta yüzdesi açısından anlamlı fark yoktur. (%13 - FERRİPROX ve %16 -deferoksamin). İlk değerlendirmede kalbinde fonksiyon bozukluğu olan hastalardan deferipron ile tedavi edilenlerden hiçbirinde kardiyak durumu kötüleşmemiştir ancak deferoksamin alan hastalardan dördünde kardiyak durum kötüleşmiştir (%33). ($p=0.245$). İlk muayenede hiç kalp hastalığı olmadığı halde, deferoksamin ile tedavi edilen hastalardan 13 tanesinde (%20.6) yeni teşhis edilen kardiyak disfonksiyon oluşmuşken, bu rakam FERRİPROX grubunda ikidir (%4.3). ($p=0.013$). Sonuç olarak, ilk muayeneden itibaren deferoksamin ile karşılaştırıldığında, FERRİPROX alan daha az sayıda hastada kardiyak disfonksiyon kötüleşmiştir. (%4 ve %20, $p=0.007$).

Yayımlanmış literatür verileri, Apotex çalışmasının bulgularıyla uyumludur ve deferoksamin ile karşılaştırıldığında, FERRİPROX ile tedavi edilen hastalarda kalp hastalığının daha az görüldüğünü ve/veya sağkalımın artmış olduğunu ortaya koymaktadır.

Randomize, placebo kontrollü, çift-kör bir çalışmada, daha önce standart şelasyon monoterapisi ile subkütanöz olarak deferoksamin alan ve hafif ve orta şiddette kardiyak demir yüküne (8 ila 20 ms arasında miyokardiyal T2*) sahip talasemi majör hastalarında FERRİPROX ve deferoksamin ile eşzamanlı terapinin etkisi değerlendirilmiştir. Devam eden randomizasyonda, 32 hastaya deferoksamin (5 gün/hafta süresince 43.4 mg/kg/gün) ve FERRİPROX (75 mg/kg/gün) terapisi ve 33 hastaya deferoksamin monoterapisi (5 gün/hafta süresince 34.9 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Bir yıllık çalışma terapisinden sonra, eş zamanlı şelasyon terapisi gören hastalarda serum ferritin düzeylerinde büyük oranda azalması (Eş zamanlı tedavide 1574 $\mu\text{g/l}$ ila 598 $\mu\text{g/l}$ aralığında iken, deferoksamin monoterapisi ile 1379 $\mu\text{g/l}$ ila 1146 $\mu\text{g/l}$ aralığında, $p<0.001$), MRI T2*'deki artışla değerlendirildiğinde miyokardiyal demir yükünde anlamlı derecede daha fazla azalma (11.7 ms - 17.7 ms aralığındaki eş zamanlı tedavi, 12.4 ms - 15.7 ms aralığındaki deferoksamin monoterapisi ile karşılaştırıldığında, $p = 0.02$) ve ayrıca yine MRI T2*'deki artışla

değerlendirildiğinde karaciğer demir konsantrasyonunda anlamlı derecede daha fazla düşüş görülmüştür (4.9 ms - 10.7 ms aralığındaki eş zamanlı tedavi, 4.2 ms - 5.0 ms aralığındaki deferoxamin monoterapisi ile karşılaştırıldığında, $p < 0.001$)

Çalışma LA37-1111, sağlıklı gönüllülerde kardiyak QT aralığı süresinde deferipronun tekli terapötik (33 mg/kg) ve supratherapötik (50 mg/kg) oral doz etkisini değerlendirmek amacıyla yürütülmüştür. Terapötik dozun LS ortalamaları ile plasebo arasındaki maksimum fark 3.01 milisaniye (%95 tek- taraflı UCL: 5.01 milisaniye) iken supratherapötik dozun LS ortalamaları ile plasebo arasındaki maksimum fark 5.23 milisaniye (%95 tek- taraflı UCL: 7.19 milisaniye) olarak bulunmuştur. FERRİPROX'un, QT aralığının önemli ölçüde uzamasına sebep olmadığı sonucuna varılmıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Deferipron gastrointestinal sistemin yukarı kısımlarından hızla absorbe edilir. Doruk serum konsantrasyonunun aç hastalarda tek doz alımı izleyen 45-60 dakikada oluştuğu bildirilmektedir. Bu süre, tok hastalarda 2 saate kadar uzayabilir.

Besinle birlikte alındığında absorbe edilen madde miktarında bir azalma olmamasına rağmen 25 mg/kg lık bir dozu takiben doruk serum konsantrasyonu; tok hastalarda (85 $\mu\text{mol/l}$), aç hastalara (126 $\mu\text{mol/l}$) oranla daha düşük bulunmuştur.

Dağılım:

Deferipronun dağılım hacmi talasemili hastalarda 1.6 L/kg iken sağlıklı bireylerde yaklaşık 1 L/kg'dır. İnsanlarda deferipronun plazma proteinlerine bağlanma oranı %10'nun altındadır.

Biyotransformasyon

Deferipron en fazla oranda glukuronid konjugatına metabolize olur. Bu metabolit, deferipronun, 3-hidroksi grubunun inaktivasyonu nedeniyle demir bağlama kapasitesine sahip değildir. Glukuronidin doruk serum konsantrasyonu deferipron alımından 2-3 saat sonra görülür.

Eliminasyon

İnsanda, alınan deferipron dozunun büyük kısmı böbrekler yoluyla, %75-90'ı ilk 24 saat içinde olmak üzere, serbest deferipron, glukuronit metaboliti ve demir-deferipron kompleksi formunda idrarla atılır. Feçesle eliminasyon bakımından farklı miktarlar rapor edilmiştir. Hastaların çoğunda eliminasyon yarı ömrü 2-3 saattir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda deferipronun biyoyararlanımı incelenmemiştir. Transfüzyona bağımlı β -talasemi ve karaciğer sirozu olan ancak karaciğer yetmezliği belirtisi göstermeyen hastalarda deferipronun emilimi, biyotransformasyonu ve idrarla atılımının belirlenmesi için bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada deferipronun farmakokinetiği, sirozun açık belirtilerini göstermeyen kronik tedavi gören talasemi hastaları üzerinde gerçekleştirilen başka bir çalışmada elde edilen sonuçlara benzemektedir. Deferipron karaciğerde metabolize olduğundan, karaciğer yetmezliği olan hastalarda

dikkatli olunması gerekmektedir. FERRİPROX ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda deferipronun biyoyararlanımı incelenmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması için spesifik yol göstermeyi destekleyecek veri olmasa da, bu hastalarda FERRİPROX dozunun azaltılmasında dikkatli olunmalıdır. Deferipronun farklı bir formülasyonunun kullanıldığı bir çalışmada, deferipron glukuronidin eliminasyon yarı ömrünün, kreatinin klerensi ile anlamlı korelasyon gösterdiği, ancak deferipronun eliminasyon yarı ömrünün göstermediği görülmüştür. Bu koşullar altında, farmakolojik olarak inaktif bir bileşik olan deferipron glukuronidin birikim yapması mümkündür. Bu bilgiler ışığında, böbrek yetmezliği olan hastalarda advers olay riski artabileceğinden bu tür hastalara FERRİPROX verilirken dikkatli olunmalıdır. FERRİPROX'la tedavi sırasında böbrek fonksiyonu takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.)

Pediyatrik popülasyon:

Deferipronun farmakokinetiği, pediyatrik popülasyon üzerinde incelenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Deferipronun farmakokinetiği, geriyatrik popülasyon üzerinde incelenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Fare, sıçan, tavşan, köpek ve maymunlar üzerinde klinik öncesi deneyler gerçekleştirilmiştir.

Demir yüklenmesi yapılmamış hayvanlara 100 mg/kg/gün ve üzeri doz verildiğinde, en sık rastlanan bulgular kemik iliği hiposelülritesi ve periferik kanda beyaz kan hücreleri, kırmızı kan hücreleri ve/veya trombosit sayımında azalmadır.

Demir yüklemesi yapılmamış hayvanlara 100 mg/kg/gün ve daha fazla doz verildiğinde, timusda, lenfoid dokularda ve testiste atrofi, adrenalde hipertrofi bildirilmiştir.

Deferipronla hayvanlarda yapılan bir karsinogenisite çalışması yoktur. Deferipronun genotoksik potansiyeli bir dizi *in vivo* ve *in vitro* testle değerlendirilmiştir. Deferipron doğrudan bir mutajenik etki göstermemiştir. Bununla birlikte *in vitro* tayinlerde ve *in vivo* olarak hayvanlarda klastojenik etki göstermiştir.

Üreme ile ilgili çalışmalarda deferipron, demir yüklemesi yapılmamış sıçan ve tavşanlara en az 25 mg/kg/gün kadar düşük dozlarda verildiğinde teratojenik ve embriyotoksik etki göstermiştir.

Çiftleşmeden önce ve terminasyon (erkek) dönemine kadar veya erken gebelik sürecinde (dişi), 28 gün (erkek) veya 2 hafta (dişi) boyunca oral yolla günde 2 kez 75 mg/kg Deferipron alan demir yüklenmemiş dişi ve erkek sıçanlarda fertilité veya erken embriyonik gelişim belirtileri görülmemiştir. Test edilen tüm dozlarda, dişilerde, beklenen çiftleşme zamanı sürecinde gecikme gözlenmiştir. Hayvanlar üzerinde yapılmış bir prenatal ve postnatal üreme çalışması bulunmamaktadır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Çekirdek tablet:

Mikrokristalin selüloz
Magnezyum stearat
Kolloidal silikon dioksit

Kaplama:

Hipromelloz (hidroksipropilmetil selüloz)
Makragol (polietilen glikol)
Titanyum dioksit (E171)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

60 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Çocukların açamayacağı özellikte 100 tabletlik HDPE şişelerde sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Apotex Inc. Toronto, Ontario/Kanada Lisansı ile Chiesi İlaç Tic. A.Ş
Büyükdere cad. No:122 Özsezen İş Merkezi
C Blok Kat:3 Esentepe/Şişli İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

130/60

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ