

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Ferriprox<sup>®</sup> 100 mg/ml Şurup

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: 1 ml oral çözelti 100 mg deferipron içerir

Yardımcı maddeler: 1 ml oral çözelti 0.4 mg günbatımı sarısı (E110) içerir.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. Bölüm 6.1

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti.

Berrak, kırmızımsı turuncu renkli çözeltidir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Ferriprox<sup>®</sup>, talasemi major hastalarında demir fazlalığının tedavisinde ilk basamakta kullanılır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

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 olarak verilir. Vücut ağırlığına göre hesaplanan doz en yakın 2.5 ml'ye yuvarlanır. Aşağıdaki tabloda 10 kg'lık artışlar halinde, vücut ağırlığına göre önerilen dozlar verilmiştir.

Advers reaksiyon riskini artırma potansiyeli nedeniyle, günlük 100 mg/kg/gün üzerindeki dozlar önerilmez. Önerilen maksimum dozun 2.5 katından fazlasının kronik kullanımı nörolojik bozukluklarla ilişkilendirilmiştir (Bkz. 4.4, 4.8 ve 4.9)

6 ile 10 yaş arasındaki çocuklarda deferipron kullanımına ilişkin sınırlı veri bulunmaktadır. 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanıma ilişkin ise hiç bir veri yoktur.

Deferipron kullanımıyla ortaya çıkabilen agranülositozun ciddi bir tablo olması nedeniyle, tüm hastaların dikkatle izlenmesi gerekmektedir. Özellikle hastanın mutlak nötrofil sayımı (ANC) düşükse ya da böbrek yetmezliği veya karaciğer bozukluğu varsa, çok dikkatli olunmalıdır.

#### **Uygulama sıklığı ve süresi:**

Günde yaklaşık 75 mg/kg doza ulaşmak için aşağıda yer alan vücut ağırlığı tablosunda önerilen miktarlarda çözelti kullanılmalıdır. Vücut ağırlıkları 10 kg'lık artışlar halinde yazılmıştır.

<b>Vücut ağırlığı (Kg)</b>	<b>Toplam günlük doz (mg)</b>	<b>Doz (mg, üç kez/gün)</b>	<b>Oral çözelti ml (üç kez/gün)</b>
20	1500	500	5.0
30	2250	750	7.5
40	3000	1000	10.0
50	3750	1250	12.5
60	4500	1500	15.0
70	5250	1750	17.5
80	6000	2000	20.0
90	6750	2250	22.5

#### **Uygulama şekli:**

Oral kullanım içindir.

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

**Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer yetmezliği olan hastalarda deferipron kullanımına ilişkin herhangi bir veri yoktur. 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. 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 kullanıma ilişkin ise hiç bir veri yoktur. Bununla birlikte, pediyatrik hastalar için önerilen farklı bir pozoloji yoktur. Yukarıdaki tabloya göre dozlamaya yapılmalıdır.

**Geriyatrik popülasyon:** Geriyatrik hastalar için önerilen farklı bir pozoloji yoktur. Yukarıdaki tabloya göre dozlamaya yapılmalıdır.

### 4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Tekrarlayan nötropeni öyküsü
- Agranülositoz öyküsü
- Gebelik ya da emzirme (Bkz. 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. 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 yapılır. 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. Hastaya deferipron tedavisine başlamadan önce böyle bir protokolün hazır bulundurulması gerekir.

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

*Nötropeni görülmesi halinde*

Hastanın derhal deferipron ve nötropeniye neden olabilecek diğer tıbbi ürünlerin kullanımını durdurması istenir. 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 emin olmak için, takip eden üç hafta boyunca CBC, WBC, nötrofil ve platelet sayımları sürdürülür. Nötropeniyle aynı zamanda bir enfeksiyon gelişmesine dair kanıt olması halinde, gerekli kültür ve teşhis prosedürleri uygulanarak, uygun bir tedaviye başlanır.

*Ağır nötropeni veya agranülositoz vakalarında*

Yukarıdaki şekilde hareket edilir ve olayın tanımlandığı gün, granülosit koloni uyarıcı faktörü tedavisi gibi uygun bir tedaviye başlanır. Durum 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. 5.3). Deferipronun fertilité üzerindeki etkisini inceleyen herhangi bir hayvan deneyi bulunmamaktadır.

#### *Serum ferritin konsantrasyonu/plazma Zn<sup>2+</sup> konsantrasyonu*

Şelasyon rejiminin, vücuttaki demir yükünü kontrolü üzerindeki uzun süreli etkililiğini değerlendirmek için, her iki ya da üç ayda bir serum ferritin konsantrasyonları veya vücuttaki demir yükününün diğer göstergeleri izlenmelidir. Serum ferritin ölçümlerinin 500 µg/l'nin altına düşmesi halinde, deferipron tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Plazma Zn<sup>2+</sup> 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 yetersizliği 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 popülasyonda böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Serum alanin aminotransferazda (ALT) ısrarlı bir yükselme varsa, deferipron tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Talasemi hastalarında, karaciğer fibrozu 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 renklenme olabileceği konusunda uyarılmalıdır.

#### *Kronik doz aşımı ve nörolojik bozukluklar*

Önerilen dozun 2.5 - 3 katı bir dozla bir kaç yıl tedavi gören çocuklarda nörolojik bozukluklar gözlenmiştir. Deferipron tedavisi verilirken, 100 mg/kg/gün üzerindeki dozların önerilmediği de unutulmamalıdır. (Bkz. 4.2, 4.8 ve 4.9)

#### *Yardımcı maddeler*

Ferriprox® şurup içeriğinde, allerjiye neden olabilecek günbatımı sarısı (E110) boya maddesi bulunmaktadır.

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

Deferipronla diğer ilaçlar arasında herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir. Bununla birlikte, deferipronun metalik katyonlara bağlanma özelliği nedeniyle, alüminyum bazlı antiasitler gibi trivalan katyona-bağlı ilaçlarla deferipron arasında etkileşim potansiyeli bulunmaktadır.

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

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

#### **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 farkeden ya da gebe olmayı planlayan kadınlar deferipron tedavisini derhal bırakmalıdırlar. (Bkz. 4.3).

##### **Gebelik dönemi**

Deferipron gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açtığından şüphelenilmektedir.

Ferriprox gebelik döneminde kontrendikedir (Bkz kısım 4.3).

##### **Laktasyon dönemi**

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

##### **Üreme yeteneği/fertilite**

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme üzerinde toksik etkiye işaret etmektedir. (Bkz. 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 bildirilen en ciddi advers etki, % 1.1 (100 hasta tedavi yılı başına 0.6 vaka) (Bkz. 4.4) bir insidans gösteren agranülositozdur (nötrofiller  $< 0.5 \times 10^9/l$ ). Nötropenin şiddeti daha az formunun gözlenen insidansı (nötrofil  $< 1.5 \times 10^9/l$ ) ise %4.9'dur (100 hasta yılı için 2.5 vaka). Bu oran, talasemi hastalarında, özellikle de hipersplenizm bulunanlarda, altta yatan durum olabilen yüksek nötropeni insidansı açısından 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 eklemde kendini belli eden hafif ağrılardan, efüzyon ve sakatlığa yol açabilecek kadar ağır seyreden artirite kadar uzanan artropati olayları da bildirilmiştir. Hafif artropatiler genel olarak 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. 4.4)

Bazı hastalarda, demir yüklenmesinde artış veya hepatit C'ye bağlı olarak fibrozda 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 nystagmus, psikomotor yavaşlama, el hareketleri ve aksiyel hipotoni gibi nörolojik bozukluklar görülmüştür. Bu nörolojik bozukluklar, deferipronun kesilmesiyle kademeli olarak gerilemiştir. (Bkz. 4.2, 4.4 ve 4.9).

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 ( $< 1/10.000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları**

Yaygın: Nötropeni, agranülositoz

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

Yaygın: İştah artışı

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Çok yaygın: Bulantı, karın ağrısı, kusma  
Yaygın: Diyare

### **Kas-iskelet sistemi bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları**

Yaygın: Artralji

### **Sinir Sistemi Hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

### **Böbrek ve idrar hastalıkları**

Çok yaygın: Kromatüri

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

Yaygın: Bitkinlik

### **Araştırmalar**

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış

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

**Karaciğer yetmezliği:** Karaciğer yetmezliği olan hastalarda deferipronun biyoyararlanımı incelenmemiştir. Transfüzyona bağımlı  $\beta$ -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. Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox verilirken dikkatli olunmalıdır. Ferriprox'la tedavi sırasında böbrek fonksiyonu takip edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4.)

### **4.9 Doz aşımı ve tedavisi**

Akut doz aşımı vakası bildirilmemiştir. Bununla birlikte, 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 nystagmus, 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. F ARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Demir şelasyon ajanı, ATC kodu V03AC02

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

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. Bununla birlikte, şelasyon tedavisi ile, organlarda demirin neden olduğu harabiyeti engellemek mümkün olmayabilir.

Deferipron, iki adet Faz III çalışmada 247 hasta üzerinde ve onaylı olmayan endikasyonlarda kullanım programı şeklinde araştırılmıştır. Çalışmalarda, primer etkililik kriteri olarak serum ferritin düzeyleri esas alınmıştır. İki yıl süren bir çalışmada, deferipron ile deferoksamin karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi grubunda da ortalama serum ferritin düzeyleri birbirinden istatistiksel olarak anlamlı bir fark göstermemekle birlikte, deferipron tedavisi gören hastalarda karaciğerdeki ortalama demir konsantrasyonu, deferoksamin tedavisi gören hastalara kıyasla daha fazla artış göstermiştir. Bu nedenle önerilen dozlarda kullanılan deferipron, deferoksamine kıyasla daha az etkili olabilmektedir.

Diğer çalışma destekleyici, açık, karşılaştırmaz bir çalışmadır. Bu çalışmada, hastaların serum ferritin düzeyleri, çalışma öncesi düzeylerde kalmıştır. Primer son nokta agranülositoz olup, % 1.2 oranında bir sıklık göstermiştir.

### 5.2 Farmakokinetik özellikler

#### Genel özellikler

##### Emilim

Deferipron, gastrointestinal kanalın üst bölümünden hızlı şekilde absorbe olmaktadır. Aç bırakılan hastalarda doruk serum konsantrasyonunun, tek dozu izleyen 45-60 dakika içinde meydana geldiği bildirilmiştir. Tok hastalarda bu süre 2 saate kadar çıkabilmektedir.

Yiyeceklerle birlikte alınan deferipronun absorpsiyonunda herhangi bir azalma olmamakla birlikte, 25 mg/kg'lık bir dozu takiben, doruk serum konsantrasyonları tok hastalarda (85 µmol/l), açlara kıyasla (126 µmol/l) daha düşük gerçekleşmiştir.

##### Dağılım

0.01-0.2 mM'lik konsantrasyon aralığında deferipron, serum proteinlerine düşük (%10'un altında) bağlanma göstermiştir. Talasemi hastalarında deferipronun dağılım hacmi ( $V_d$ ) dozaj programına bağlı olarak 1.55 veya 1.73 l/kg, sağlıklı deneklerde ise 1 l/kg'dır.



### Biyotransformasyon

Deferipron, esas olarak bir glükronid konjüгатına dönüşmektedir. Bu metabolitin, deferipronun 3-hidroksi grubunun inaktivite olması nedeniyle demir bağlama özelliği bulunmamaktadır. Glukuronidin doruk serum konsantrasyonu, deferipron alımından 2 -3 saat sonra gerçekleşmektedir.

### Eliminasyon

İnsanlarda deferipron esas olarak böbreklerden atılmaktadır. İlk 24 saat içinde, alınan dozun % 75 -% 90 'ının, serbest deferipron, glukuronid metaboliti ve demir-deferipron kompleksi şeklinde idrarda kazanıldığı bildirilmiştir. Feçesle de değişen miktarlarda atılım olduğu bildirilmiştir. Hastaların çoğunda eliminasyon yarı ömrü 2 -3 saat arasındadır.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda deferipronun biyoyararlanımı incelenmemiştir. Transfüzyona bağımlı  $\beta$ -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. Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox verilirken dikkatli olunmalıdır. Ferriprox'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 güvenilirlik verileri**

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

Demir yüklenmesi yapılmamış hayvanlara 100 mg/kg/gün doz verildiğinde, en sık rastlanan bulgular kemik iliği hiposelülititesi ve periferik kanda WBC, RBC ve/veya platelet 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* tayanlerde 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 dozda verildiğinde teratojenik ve embriyotoksik etki göstermiştir. Hayvanlar üzerinde yapılmış bir prenatal ve postnatal üreme çalışması bulunmamaktadır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

Saf su  
Hidroksietilselloz  
Gliserol  
Hidroklorik asit, konsantre  
Yapay kiraz aroması  
Nane yağı  
Günbatımı sarısı (E110)  
Sukraloz (E955)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Söz konusu değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

24 ay.  
Şişe ilk açıldıktan sonra 35 gün.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C yi geçmeyen sıcaklıkta ve ışıktan korumak için özel ambalajında saklanmalıdır.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Çocukların açamayacağı özellikte polipropilen kapağı olan amber renkli polietilen tereftalat (PET) şişe ve dereceli ölçüm kabı.

Her ambalajda 500 ml'lik şişe bulunmaktadır.

### **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 İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti  
Kanlıca Mah. Muhtarbey Sok.  
No. 14 Beykoz/İstanbul  
Tel No: 216 517 6849  
Faks No: 216 473 7808

**8. RUHSAT NUMARASI**

126/52

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 02.01.2009  
Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**  
20.01.2009