KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
HİERO 1000 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 1000 mg deferipron içerir.
Yardımcı maddeler: Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Beyaz ya da beyaza yakın renkte, bir yüzü çentikli, oblong, bikonveks film kaplı tablet. Tabletler çentiklidir ve ikiye bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1 Terapötik endikasyonlar
- HİERO 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.
- HİERO, orak hücre hastalığı veya diğer anemileri olan 8 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisi için de endikedir.

Kullanım Kısıtlamaları
Miyelodisplastik sendromlu veya Diamond Blackfan anemisi olan hastalarda HİERO'nun transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisi için etkililik ve güvenliliği kanıtlanmamıştır.

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, hesaplamaya 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)	1000 mg'lık tablet sayısı*		
		Sabah	Öğle	Akşam
20	1500	0,5	0,5	0,5
30	2250	1,0	0,5	1,0
40	3000	1,0	1,0	1,0
50	3750	1,5	1,0	1,5
60	4500	1,5	1,5	1,5
70	5250	2,0	1,5	2,0
80	6000	2,0	2,0	2,0
90	6750	2,5	2,0	2,5

*tablet sayısı, en yakın yarım tablete yuvarlanmıştır.

Tedaviye ilk kez başlarken, gastrointestinal rahatsızlığı en aza indirmek için dozlama 45 mg/kg/gün ile başlayabilir ve reçete edilen tam doza ulaşılana kadar haftada 15 mg/kg/gün artışlarla doz arttırılabilir.

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.

Tabletleri yutmakta güçlük çeken hastalar için deferipron 100 mg/mL şurup kullanımı düşünülebilir.

Doz ayarlaması

HİERO'nun vücuttaki demir miktarını düşürme etkisi, doz ve demir yüklemesinin derecesine bağlıdır. HİERO 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 mcg/L'nin altına düşerse deferipron ile tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer demir şelatörleriyle kullanıldığı durumlarda doz ayarlaması

Monoterapinin yetersiz olduğu hastalarda; HİERO 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 HİERO eklenmelidir. Deferoksaminin ürün bilgisine bakılmalıdır.

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

Uygulama şekli:
Oral kullanım içindir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler: Karaciğer yetmezliği:
Deferipron karaciğerde metabolize olduğu için, bu gruptaki hastalara deferipron tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalı ve karaciğer fonksiyonu takip edilmelidir.
Havuzlanmış klinik çalışma verilerine göre, deferipron ile tedavi edilen talasemi sendromlu 642 hastanın %7,5'inde ALT değerleri yükselmiştir. Deferipron ile tedavi edilen 4 denek (%0,62) artan serum ALT seviyeleri nedeniyle, 1 denek (%0,16) ise hem ALT hem de AST'deki artış nedeniyle ilacı bırakmıştır. Havuzlanmış klinik çalışma verilerine göre, deferipron ile tedavi edilen orak hücre hastalığı veya diğer anemileri olan 196 hastanın %7,7'sinde ALT değerleri yükselmiştir.

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:
HİERO'nun talasemi sendromlarına bağlı transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisi için güvenliliği ve etkililiği, 8 yaş ve üzerindeki pediyatrik hastalar için kanıtlanmıştır. HİERO'nun bu endikasyon için kullanımı, talasemili yetişkin hastalarda klinik çalışmalardan elde edilen etkinlik kanıtları ve orak hücre hastalığı olan pediyatrik hastalarda güvenlilik kanıtları ile desteklenmektedir.

Orak hücre hastalığı veya diğer anemilere bağlı transfüzyonel aşırı demir yükünün tedavisinde deferipronun güvenliliği ve etkililiği, deferipron tablet veya şurup ile tedavi edilen 152 hasta arasında, yaşları 3 ila 16 arasında değişen 86 pediyatrik hastada yapılan yeterli ve iyi kontrollü bir çalışma ile gösterilmiştir. Çalışmaya 3 ila 12 yaşları arasında 56 hasta ile 12 ila 16 yaş arası 30 hasta dahil edilmiştir. Bu hastaların %76'sında orak hücre hastalığı mevcuttur. Çocuklar ve yetişkinler için önerilen başlangıç dozu ve doz değişiklikleri aynıdır.

LA38-0411 kodlu klinik çalışmada, sferositozlu (kalıtsal dahil) 14 hasta (3-15 yaş), piruvat kinaz eksikliği olan 2 hasta (4 ve 6 yaş), diseritropoietik anemili 2 hasta (10-12 yaş) ve hemolitik anemili 2 hasta (8 ve 10 yaş) tedavi edilmiştir.

Deferipron tabletlerin güvenliliği ve etkililiği, 8 yaşın altındaki kan transfüzyonları nedeniyle kronik aşırı demir yükü olan pediyatrik hastalarda kanıtlanmamıştır.

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 nötropeninin 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 (MNS) 1,5 x 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 500-1.500/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 hastaneye yatış 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. Nötropeninin 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 düzelene kadar her gün sürdürülür. Hasta koruyucu karantinaya alınır ve klinik endikasyon varsa hastaneye yatırılır.
Talasemi sendromlu 642 hastanın havuzlanmış klinik çalışma verilerinde agranülositoz insidansı %1,7, orak hücre hastalığı veya diğer anemileri olan 196 hastanın havuzlanmış klinik çalışma verilerinde ise insidans %1,5'tir. Deferipron ile ilişkili agranülositozun mekanizması bilinmemektedir. Agranülositoz ve nötropeni genellikle deferipronun kesilmesiyle düzelir, ancak ölüme yol açan agranülositoz vakaları da raporlanmıştır.

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

Karsinojenisite / mutajenisite / fertilite üzerindeki etkileri
Genotoksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlar, deferipronun karsinojenik potansiyelinin göz ardı edilemeyeceğini göstermektedir (Bkz. Bölüm 5.3).
Deferipronun fertilite 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 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 mcg/L altına düştüğü durumlarda, deferoksamin ile kombine tedavi önerilmemektedir. HİERO 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 nötropeninin 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 kullanılmaması, iki ilaç arasında en az 4 saatlik bir ara verilmesi önerilmektedir.

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.

HİERO, UGT1A6 inhibitörleri (örn. diklofenak, probenesid veya silimarin) ile birlikte kullanılmamalıdır.

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).

Üreme potansiyeli olan kadınlara HİERO ile tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az 6 ay boyunca, üreme potansiyeli olan kadın partnerleri olan erkeklere ise HİERO ile tedavi sırasında ve son dozdan sonra en az 3 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları tavsiye edilmelidir.

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.

HİERO 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.

Hayvan çalışmalarında deferipron için gösterilen tümörijenite potansiyeli de dahil olmak üzere, emzirilen çocukta ciddi advers reaksiyon potansiyeli nedeniyle hastalara, HİERO ile tedavi sırasında ve son dozdan en az 2 hafta sonrasına kadar emzirmenin önerilmediği hatırlatılmalıdır.

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 nötröfil sayısının $0,5x10^9$/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 $< 0,5x10^9$/L) (Bkz. Bölüm 4.4). Daha az şiddetli nötropeninin gözlenen insidansı (nötrofil $< 1,5x10^9$/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 eklemde 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 veri tabanından elde edilen veriler (deferipron monoterapisi için 1.343 hasta-yıl maruziyeti ve deferipron 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 (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar:

Bilinmiyor: Kriptokokal kutanöz enfeksiyon, enteroviral ensefalit, farenjit, pnömoni, sepsis, fronkül, enfeksiyöz hepatit, püstüler döküntü, deri altı apsesi

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:
Yaygın: Nötropeni, agranülositoz
Bilinmiyor: Trombositoz, pansitopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları:
Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, anafilaktik şok, aşırı duyarlılık

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:
Yaygın: İştah artışı veya azalması
Bilinmiyor: Metabolik asidoz, dehidrasyon

Psikiyatrik hastalıklar:
Bilinmiyor: Bruksizm, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk

Sinir sistemi hastalıkları:
Yaygın: Baş ağrısı
Bilinmiyor: Serebellar sendrom, serebral kanama, konvülsiyon, yürüme bozukluğu, kafa içi basıncında artış, psikomotor becerilerde bozulma, piramidal yol sendromu, somnolans

Göz hastalıkları:
Bilinmiyor: Diplopi, papil ödem, retinal toksisite

Kardiyak hastalıklar:
Bilinmiyor: Atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği

Vasküler hastalıklar:
Bilinmiyor: Hipotansiyon, hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:
Bilinmiyor: Akut solunum sıkıntısı sendromu, burun kanaması, hemoptizi, pulmoner emboli

Gastrointestinal hastalıklar:
Çok yaygın: Bulantı, karın ağrısı, kusma
Yaygın: Diyare, dispepsi
Bilinmiyor: Enterokolit, rektal kanama, mide ülseri, pankreatit, parotis bezi büyümesi

Hepato-biliyer hastalıklar:
Bilinmiyor: Sarılık, hepatomegali

Deri ve deri altı doku hastalıkları:
Bilinmiyor: Kaşıntı, ürtiker, hiperhidroz, periorbital ödem, ışığa duyarlılık reaksiyonu, kaşıntı, ürtiker, döküntü, Henoch-Schönlein purpurası

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:
Yaygın: Artralji, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı, artropati
Bilinmiyor: Miyozit, kondropati, trismus

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Çok yaygın: Kromatüri
Bilinmiyor: Glikozüri, hemoglobinüri

Konjenital ve kalıtımsal/genetik hastalıklar:
Bilinmiyor: Hipospadias

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın: Yorgunluk
Bilinmiyor: Titreme, periferik ödem, çoklu organ yetmezliği

Araştırmalar:
Yaygın: Karaciğer enzimlerinde (ALT, AST) artış, kilo artışı
Bilinmiyor: Kanda bilirubin artışı, kanda kreatinin fosfokinaz artışı

Orak Hücre Hastalığı veya Diğer Anemiler

Deferoksamine kıyasla deferipronun güvenliliği LA38-0411 kodlu klinik çalışma ile değerlendirilmiştir.

Hastalara ağızdan günde üç kez deferipron tablet veya deferipron şurup (toplam günlük doz 75-99 mg/kg/gün; n=152) veya kontrol kolu olarak subkutan infüzyon yoluyla haftada 5-7 gün deferoksamin 20-40 mg/kg/gün (çocuk) veya 40-50 mg/kg/gün (yetişkin) verildi (n =76).

Deferipron alan 152 hastadan 120'si (%78,9) 6 ay veya daha uzun süre, 17'si (%11,2) ise bir yıldan daha uzun süre ilacı kullandı.

Deferipron alan hastaların ortalama yaşı 15'ti (aralık 3,59 yıl); %54,6 erkek, %78,9 beyaz, %15,1 siyah ve %5,9 çok ırklı.

Orak hücre hastalığı veya diğer anemili hastalarda klinik araştırmalar sırasında bildirilen en yaygın yan etkiler (≥%6); ateş, karın ağrısı, kemik ağrısı, baş ağrısı, kusma, ekstremitelerde ağrı, orak hücre anemi krizi, sırt ağrısı, ALT artışı, AST artışı, artralji, orofaringeal ağrı, nazofarenjit, nötrofil sayısında azalma, öksürük ve bulantıdır.

Aşağıdaki tablo, orak hücre hastalığı veya diğer anemileri olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda deferipron ile tedavi edilen hastalarda meydana gelen ilgili advers reaksiyonları (nedensel değerlendirmeden bağımsız olarak; advers olaylar) listelemektedir.

Orak hücre hastalığı veya diğer anemileri olan deferipron ile tedavi edilen hastaların %5'inden fazlasında meydana gelen advers reaksiyonlar

Advers Reaksiyon	**DEFERİPRON (N=152) % Hasta**	**DEFEROKSAMİN(N=76) % Hasta**
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Orak hücre anemi krizi	17	13
Gastrointestinal hastalıklar		
*Karın ağrısı	26	13
Kusma	19	11
Bulantı	7	9
Diyare	5	8
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar		
Ateş	28	33
Ağrı	5	4
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar		
Nazofarenjit	9	12
Üst solunum yolu enfeksiyonu	5	3
Araştırmalar		
ALT artışı	12	0
AST artışı	11	0
Nötrofil sayısında azalma	8	4

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:		
Kemik ağrısı	25	34
Ekstremitelerde ağrı	18	15
Sırt ağrısı	13	18
Artralji	10	8
Sinir sistemi hastalıkları		
Baş ağrısı	20	13
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar		
Orofaringeal ağrı	10	15
Öksürük	8	15

Hastaların <%5'inde klinik olarak anlamlı advers reaksiyonlar arasında nötropeni ve agranülositoz bulunmaktadır.

Pediyatrik hastalar

Deferipron, orak hücre hastalığı veya diğer anemileri olan 86 pediyatrik hastada çalışılmıştır. Pediyatrik hastalarda (<17 yaş) yetişkinlere kıyasla şu advers reaksiyonlarda artış görülmüştür: karın ağrısı, nötrofil sayısında azalma, kemik ağrısı ve orofaringeal ağrı

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: Diğer tüm terapötik ürünler, demir şelasyon ajanları.

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; deferipron ile deferoksaminin eşzamanlı kullanımının (her iki şelatörün de aynı gün içerinde, eşzamanlı veya sıralı olarak uygulanması, ör. deferipronun gündüz, deferoksaminin gece verilmesi) ilaçların tek başlarına kullanıldıkları durumdan daha fazla demir atılıma neden olduğunu göstermiştir. Bahsi geçen araştırmalardaki deferipron 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 deferipron ve deferoksamin etkilerini karşılaştırmıştır. Deferipron 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 işarettir. Tedavi sırasında MRI T2* artışı, demirin kalpten atıldığına işarettir. 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 deferipron 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 deferipron ilacına geçmek için (ortalama doz 92 mg/kg/gün N=29) randomize edilmiştir. 12 aylık çalışma süresince, deferipron kalpteki demir yükünü azaltmak açısından deferoksaminden üstün olmuştur. Deferipron 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, deferipron 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 deferipron (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 – deferipron 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 deferipron grubunda ikidir (%4,3). (p=0,013). Sonuç olarak, ilk muayeneden itibaren deferoksamin ile karşılaştırıldığında, deferipron 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, deferipron ile tedavi edilen hastalarda kalp hastalığının daha az görüldüğünü ve/veya sağ kalımın artmış olduğunu ortaya koymaktadır.
Randomize, plasebo 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 milisaniye arasında miyokardiyal T2*) sahip talasemi majör hastalarında deferipron ve deferoksamin ile eşzamanlı terapinin etkisi değerlendirilmiştir. Devam eden randomizasyonda, 32 hastaya deferoksamin (5 gün/hafta süresince 34,9 mg/kg/gün) ve deferipron (75 mg/kg/gün) terapisi ve 33 hastaya deferoksamin monoterapisi (5 gün/hafta süresince 43,4 mg/kg/gün) uygulanmıştır. Bir yıllık çalışma terapisinden sonra, eş zamanlı şelasyon terapisi gören hastalarda serum ferritin düzeylerinde büyük oranda azalması (Eş zamanlı tedavide 1.574 mcg/L ila 598 mcg/L aralığında iken, deferoksamin monoterapisi ile 1.379 mcg/L ila 1.146 mcg/L aralığında, p<0,001), MRI T2*'deki artışla değerlendirildiğinde miyokardial demir yükünde anlamlı derecede daha fazla azalma (11,7 milisaniye - 17,7 milisaniye aralığındaki eş zamanlı tedavi, 12,4 milisaniye - 15,7 milisaniye 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 milisaniye - 10,7 milisaniye aralığındaki eş zamanlı tedavi, 4,2 milisaniye - 5,0 milisaniye aralığındaki deferoksamin monoterapisi ile karşılaştırıldığında, p <0,001)

Çalışma LA37-1111, sağlıklı gönüllülerde kardiyak QT aralığı süresinde deferipronun tekli terapötik (33 mg/kg) ve supraterapötik (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 supraterapötik dozun LS ortalamaları ile plasebo arasındaki maksimum fark 5,23 milisaniye (%95 tek-taraflı UCL:7,19 milisaniye) olarak bulunmuştur. Deferipronun, QT aralığının önemli ölçüde uzamasına sebep olmadığı sonucuna varılmıştır.

Aktif olarak kontrol edilen bir eşdeğerlik (non-inferiority) çalışmasında (LA38-0411), karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) değerlendirilerek orak hücre hastalığı ve transfüzyona bağlı diğer anemileri olan hastalarda deferipronun etkililiği deferoksamin ile karşılaştırılmıştır.

Deferipronun etkililiği, deferoksamin (pediyatrik hastalar için 20 veya 40 mg/kg, yetişkin

hastalar için 40 veya 50 mg/kg) ile karşılaştırıldığında 12 aylık deferipron (75 veya 99 mg/kg/gün) uygulamasını takiben başlangıca göre KDK'daki değişime bakılarak belirlenmiştir. Hasta takibi, bir ara değerlendirmenin ardından durdurulmuştur. Tip I (alfa) hatası düzeltildiğinde eşdeğerlik kriteri, tedaviler arasındaki fark için %96,01 güven aralığı üst limiti kullanıldığında ≤2 mg/g kuru ağırlık olarak belirlenmiştir.

122'si deferipron, 63'ü deferoksamin kullanan 185 hastadan elde edilen veriler mevcuttur. Deferipron ile tedavi edilen 122 hastanın; ortalama yaşı 15,9 (aralık 3-46), %57,4'ü erkek, %75,4'ü beyaz ırk, %17,2'si siyah ırk ve %7,4'ü çok ırklı, %85'i orak hücre hastalığı ve %15'i diğer anemilerle teşhis edilmiştir. 12 ay boyunca başlangıca göre KDK'daki ortalama düşüşün en küçük kareler tahmini, deferipron için 4,13 ± 0,5 mg/g kuru ağırlık ve deferoksamin için 4,38 ± 0,59 mg/g kuru ağırlık olarak belirlendi ve bu değerler eşdeğerlik kriterlerini karşıladı.
Eşdeğerlik çalışmasında tedavinin ilk yılı tamamlandıktan sonra, deferipron grubundan 89 hasta tedaviye devam etmeyi ve deferoksamin grubundan 45 hasta deferipron tedavisine geçmeyi tercih etti. 2 yıl daha tedaviye devam eden bu grupta KDK zamanla azalmaya devam etti, başlangıçta 14,93 mg/g kuru ağırlık olan ortalama değer 1 yıllık tedaviden sonra 12,3 mg/g'a, 2 yıllık tedaviden sonra 11,19 mg/g'a ve 3 yıllık tedaviden sonra 10,45 mg/g'a geriledi.

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 mcmol/L), aç hastalara (126 mcmol/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.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:
Deferipronun önerilen doz aralığındaki doz orantılılığı bilinmemektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer fonksiyon bozukluğunun tek bir 33 mg/kg deferipron dozunun güvenliliği, tolerabilitesi ve farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için açık uçlu, randomize olmayan, paralel bir grup klinik çalışması gerçekleştirilmiştir. Denekler, Child- Pugh sınıflandırma skoruna göre 3 gruba ayrılmıştır: sağlıklı gönüllüler, hafif karaciğer yetmezliği (Sınıf A: 5-6 puan) ve orta derecede karaciğer yetmezliği (Sınıf B: 7-9 puan). Deferiprona ve metaboliti deferipron 3-O-glukuronide sistemik maruziyet, PK parametreleri C_{maks} ve EAA ile değerlendirilmiştir.

Deferipron EAA'lar tedavi grupları arasında farklılık göstermemiştir, ancak C_{maks}, hafif veya orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla %20 azalmıştır. Sağlıklı gönüllülere kıyasla hafif ve orta derecede yetmezliği olan hastalarda deferipron-3-O-glukuronid EAA %10 ve C_{maks} %20 azalmıştır. Orta derecede karaciğer yetmezliği olan bir denekte ciddi akut karaciğer ve böbrek hasarı şeklinde bir advers olay görülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarından hareketle, hafif veya orta derecede bozulmuş karaciğer fonksiyonu olan hastalarda deferipron doz rejiminde herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur.
Şiddetli karaciğer yetmezliğinin deferipron ve deferipron 3 O-glukuronidin farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda deferipronun güvenliliği ve farmakokinetiği bilinmemektedir.

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. Deferipron ile tedavi sırasında karaciğer fonksiyonu takip edilmelidir.

Böbrek yetmezliği:
Tek bir 33 mg/kg deferipron dozunun, böbrek fonksiyon bozukluğunun güvenliliği, tolere edilebilirliği ve farmakokinetiği üzerindeki etkisini değerlendirmek için açık uçlu, randomize olmayan, paralel grup bir klinik çalışma yürütülmüştür. Denekler, tahmini glomerüler filtrasyon hızına (eGFR) göre 4 gruba ayrılmıştır: sağlıklı gönüllüler (eGFR ≥ 90 mL/ dak/1,73 m^2), hafif böbrek yetmezliği (eGFR 60-89 mL/dak/1,73 m^2), orta derecede böbrek yetmezliği (eGFR 30-59 mL/dak/1,73 m^2) ve şiddetli böbrek yetmezliği (eGFR 15-29 mL/dak/1,73 m^2) olarak değerlendirilmiştir. Deferiprona ve metaboliti deferipron 3-O-glukuronide sistemik maruziyet, PK parametreleri C_{maks} ve EAA ile değerlendirilmiştir.

Böbrek yetmezliğinin derecesinden bağımsız olarak, deferipron dozunun çoğu ilk 24 saat içinde deferipron 3-O-glukuronid olarak idrarla atılmıştır. Böbrek yetmezliğinin deferiprona sistemik

maruziyet üzerinde önemli bir etkisi görülmemiştir. İnaktif 3-O-glukuronide sistemik maruziyet, eGFR'nin azalmasıyla artmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda deferipron dozaj rejiminde herhangi bir ayarlamaya gerek yoktur. Son evre böbrek hastalığı olan hastalarda deferipronun güvenliliği ve farmakokinetiği bilinmemektedir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda deferipronun biyoyararlanımı incelenmemiştir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması için spesifik yol göstermeyi destekleyecek veri olmasa da, bu hastalarda HİERO dozunun azaltılmasında dikkatli olunmalıdır. Deferipronun farklı bir formülasyonunun kullanıldığı bir çalışmada, deferipron glukuronidin eliminasyon yarı ömrünün, kreatinin klerensi ile 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 deferipron verilirken dikkatli olunmalıdır Deferipronla 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 hiposelüliritesi ve periferal 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 karsinojenisite çalışması yoktur. Deferipronun genotoksik potansiyeli bir dizi *in vivo* ve in *vitro* testle değerlendirilmiştir. Deferipron doğrudan bir mutajenik etki göstermemiştir. Bununla birlikte, 52 haftalık toksikoloji çalışmasında deferipron ile tedavi edilen sıçanlarda genotoksisite sonuçları ve meme bezi hiperplazisi ve meme bezi tümörlerinin bulguları göz önüne alındığında, karsinojenisite çalışmalarında tümör oluşumunun muhtemel olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca deferipron 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. Sıçanlarda deferipron için bir doğurganlık ve erken embriyonik gelişim çalışması yapılmıştır. Sperm sayıları, motilitesi ve morfolojisi, deferipron ile tedaviden etkilenmemiştir. Önerilen maksimum insan dozunun %25'i olan en yüksek dozda erkek veya kadın doğurganlığı ve üreme işlevi üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir.

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 fertilite 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:
Krospovidon
Metilselüloz
Mikrokristalin selüloz 102
Magnezyum stearat

Kaplama (Opadry 20F280008 White) içeriği:
HPMC 2910/Hipromelloz
Titanyum dioksit (E171)
Makrogol (Polietilen glikol)
Hidroksipropil selüloz

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Işıktan koruyunuz.
Nemden korumak için şişeyi sıkıca kapalı şekilde muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

HİERO 1000 mg Film Kaplı Tablet, çocuk emniyetli alüminyum contalı kapaklı HDPE şişede 100 adet film kaplı tablet ve 1 adet desikant bulunacak şekilde, karton kutuda 1 adet kullanma talimatıyla kullanıma sunulur.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Farma-Tek İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ümraniye/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2026/467

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsatlandırma tarihi: 22.11.2026
Ruhsat yenileme tarihi:-

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ