

FERRIPROX 500 MG FİLM KAPLI TABLET

FORMÜL

Beher tablet 500 mg Deferipron içerir.

(Boyar madde olarak titanyum dioksit içermektedir).

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakodinamik özellikler

Deferipron, talasemi gibi aşırı demir birikimi görülen hastalıkların tedavisi için geliştirilmiş bir demir bağlayıcı (şelatör) ajandır. Deferipron'un demir bağlama oranı 3:1 molardır.

Araştırmalar, deferipron'un transfüzyon bağımlısı talasemi hastalarında demir atılımını hızlandırmada etkili olduğunu ve günde üç defa 25 mg/kg'luk bir dozun serum ferritin üzerinden değerlendirilen demir birikiminin artmasını önleyebildiğini göstermiştir. Ancak şelasyon tedavisi, demirin neden olduğu organ hasarlarına karşı koruyucu olmayabilir.

Farmakokinetik özellikler

Absorpsiyon:

Deferipron gastrointestinal sistemin yukarı kısımlarından hızla absorbe edilir.

Doruk serum konsantrasyonunun aç hastalarda tek doz alımı izleyen 45-60 dakikada olduğu bildirilmektedir. Bu süre, tok hastalarda 2 saate kadar uzayabilir.

25 mg/kg lık bir dozu takiben besinle birlikte alındığında absorbe edilen madde miktarında bir azalma olmamasına rağmen doruk serum konsantrasyonu, tok hastalarda (85 mmol/l) aç hastalardakine (126 mmol/l) oranla daha düşük bulunmuştur.

Biyotransformasyon:

Deferipron en fazla oranda glukuronid konjugatına metabolize olur. Bu metabolit, deferipron'un 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.

ENDİKASYONLAR

Ferriprox, deferoksamin tedavisinin kontrendike olduğu veya yetersiz kaldığı durumlarda talasemi major hastalarında demir fazlalığının tedavisinde kullanılır.

KONTRENDİKASYONLAR

Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık,

Nötropeni olgusunun tekrarlanma öyküsü,

Agranülositoz öyküsü,

Gebelik ve laktasyon,

Deferipron'un neden olduğu nötropenin mekanizması bilinmediği için, hastalar

nötropeni ile ilişkisi olduğu bilinen veya agranülositoza neden olan ilaçları kullanmamalıdır.

UYARILAR / ÖNLEMLER

Nötropeni / Agranülositoz

Deferipron'un, agranülositoz da dahil olmak üzere nötropeniye neden olduğu gösterilmiştir. Hastaların nötrofil sayımları her hafta izlenmelidir. Bu, klinik çalışmalarda nötropeni ve agranülositoz vakalarının tanınmasında etkilidir.

Nötropeni ve agranülositoz hali, tedavi kesilince düzelir. Eğer hastada enfeksiyon gelişirse, deferipron tedavisi kesilmeli ve nötrofil sayısı daha sık izlenmelidir. Hastalar ateş, boğazda ağrı veya grip benzeri semptomlar gibi enfeksiyon belirtisi olabilecek durumlar olduğunda hemen doktorlarına bildirmeleri gerektiği doğrultusunda uyarılmalıdırlar.

Nötropeni olgusunda önerilen tedavi yönetimi aşağıda verilmiştir. Deferipron tedavisindeki her hangi bir hasta için tedaviye başlamadan önce bir yönetim protokolünün bulunması önerilmektedir.

Eğer hasta nötropenik ise deferipron ile tedaviye başlanmamalıdır. Mutlak Nötrofil Sayımı 1.5×10^9 /l değerinden düşük ise agranülositoz ve nötropeni riski daha yüksektir.

Nötropeni geliştiğinde:

Hasta, derhal deferipron kullanımını kesmesi ve ilaca bağlı nötropeni geliştirme potansiyeli bulunan diğer tüm ilaç alımlarını bırakması konusunda bilgilendirilir. Hastaya, potansiyel enfeksiyon riskini azaltmak için diğer kişilerle fazla temasta bulunmaması öğütlenir. Tanı konulabilmesi için acilen tam kan hücreleri, düzeltilmiş beyaz kan hücreleri, nötrofil ve platelet sayımları yapılır ve daha sonra bu işlem her gün tekrarlanır. Nötrofil sayımının düzelmesini takiben, tam kan hücreleri sayımı (CBC), düzeltilmiş Beyaz Kan hücreleri(WBC) sayımı, nötrofil ve platelet sayımının haftalık olarak 3 hafta boyunca yapılması, hastanın tamamen iyileştiğinden emin olmak üzere, tavsiye edilir. Nötropeni ile birlikte enfeksiyon gelişimine dair bir belirti de varsa, uygun kültür ve tanı prosedürleri uygulanmalı ve uygun bir terapötik rejim oluşturulmalıdır.

Ciddi nötropeni veya agranülositoz geliştiğinde:

Yukarıda belirtilen yol izlenir ve granülosit geliştirici faktörler gibi uygun tedaviye, teşhis konulduğu ilk günden başlanır; nötrofil sayısı düzelineye kadar günlük olarak uygulanır. Koruyucu izolasyon sağlanır ve eğer klinik olarak gerek duyulursa hasta hastaneye yatırılır.

İlacın kesildikten sonra tekrar verilmesine dair sınırlı veri bulunmaktadır. Bu nedenle nötropeni durumunda yeniden verilmesi önerilmez. Agranülositoz durumunda yeniden verilmesi kontrendikedir.

Karsinojenite/mutajenite/üreme üzerine etkiler

Genotoksisite sonuçları karşısında, deferipronun karsinojenik potansiyeli göz ardı edilemez. Deferipronun fertilité üzerine potansiyel etkilerini değerlendiren bir hayvan çalışması bulunmamaktadır.

Serum ferritin konsantrasyonu / plazma Zn⁺²:

Serum ferritin konsantrasyonunun veya vücut demir yükünün diğer göstergelerinin, vücut demir yükünün kontrolünde şelasyon tedavisinin uzun süreli etkinliğini değerlendirmek için, her iki ya da üç ayda bir izlenmesi önerilir. Eğer serum ferritin ölçümleri 500 mg/L değerinin altına düşerse deferipronla tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Plazma Zn⁺² izlenmesi, ve bir yetersizlik durumunda takviye edilmesi de önerilmektedir.

HIV pozitif veya diğer immün bozukluğu olan hastalar:

HIV pozitif veya diğer immün bozukluğu olan hastalarda deferipron kullanımına dair bilgi bulunmamaktadır. Deferipron'un nötropeni ve agranülositoz ile ilişkili olduğu dikkate alınarak, immün bozukluğu olan hastalarda potansiyel yararın potansiyel risklerden fazla olmadığı durumlarda tedaviye başlanmamalıdır.

Böbrek ve karaciğer bozukluğu ve karaciğer fibrozu:

Böbrek ve karaciğer bozukluğu bulunan hastalara ait veri bulunmamaktadır. Deferipron böbreklerden atıldığı için, böbrek fonksiyonlarında bozukluk bulunan hastalarda komplikasyon riski artabilir. Benzer olarak deferipron karaciğerde metabolize olduğu için, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli olmak gerekir. Bu hasta gruplarında deferipronla tedavi sırasında böbrek ve karaciğer fonksiyonları izlenmelidir. Serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyesinde devamlı bir yükselme varsa, deferipronla tedavinin kesilmesi gerektiği dikkate alınmalıdır.

Talasemi hastalarında karaciğer fibrozu ve demir fazlalığı ve/veya hepatit C arasında bir ilişki bulunmaktadır. Hepatit C hastalarında demir bağlamanın optimal olmasına özel bir dikkat gösterilmelidir. Bu hastalarda karaciğerin histolojik açıdan izlenmesi önerilmektedir.

İdrar renginde değişiklik:

Hastalar, demir-deferipron kompleksinin atılımına bağlı olarak idrar renginin kırmızıdan kahverengine kadar renklenebileceği konusunda bilgilendirilmelidir.

GEBELİK VE LAKTASYONDA KULLANIM

Gebelikte kullanım: Gebelik kategorisi: X (kontrendike)

Deferipronun gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli bilgi yoktur. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir. İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

Çocuk yapma potansiyeli bulunan kadınlar, deferipronun klastojenik ve mutajenik potansiyeli nedeniyle gebe kalmamaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Bu kadınlar kontraseptif önlem almaları hususunda bilgilendirilmeli ve gebe kalırlarsa ya da kalmayı planlıyorsa derhal ilacı kesmeleri gerektiği bildirilmelidir.

Laktasyonda kullanım:

Deferipronun insan sütü ile atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlarda yapılan doğum öncesi veya doğum sonrası üreme çalışmaları yoktur. Emziren kadınlar deferipronu kullanmamalıdır. Eğer tedavi kaçınılmaz ise, emzirme ile besleme durdurulmalıdır.

MAKİNE VE ARABA KULLANMA KABİLİYETİ ÜZERİNE ETKİLERİ

Araç veya makine kullanma yetenekleri üzerine etkileri ile ilgili bir çalışma yapılmamıştır.

YAN ETKİLER / ADVERS ETKİLER

Deferipron ile yapılan klinik çalışma raporlarına göre en ciddi yan etki %0.8 insidanda görülen (100 hasta tedavi yılı için 0.5 vaka) agranülositozdur (nötrofiller $<0.5 \times 10^9 / l$). Lökopeni olarak sınıflandırılan nötropeninin daha az ciddiyetteki formunun (nötrofiller $<1.5 \times 10^9 / l$) görülme insidansı % 5.9'dur (100 hasta tedavi yılı için 2.5 vaka). Bu oran, talasemi hastalarında özellikle de dalak büyümesi olanlarda, alta yatan durum olarak yüksek insidandaki nötropeni gerçeği ile birlikte değerlendirilmelidir.

Deferipron ile tedavi edilen hastalarda, çoğunlukla hafif ve geçici diyare bildirilmiştir. Tedavinin başlangıcında gastrointestinal etkiler daha sık görülür ve hastaların çoğunda tedavinin kesilmesine gerek kalmadan bir kaç hafta içinde geçer. Bazı hastalarda deferipron dozunun azaltılması ve daha sonra tekrar önceki doza çıkarılması yararlı olabilir

Deferipron ile tedavi edilen hastalarda artropati de rapor edilmiştir. Bu olaylar bir ya da daha fazla eklemde hafif şiddetteki ağrıdan ciddi artritlere kadar değişen bir aralıkta görülebilir. Hafif şiddetteki artropatiler genellikle geçicidir.

Deferipron alan hastalarda serum karaciğer enzimlerinin düzeyinde yükselme rapor edilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğunda yükselme asemptomatik ve geçici olmuştur ve tedaviyi kesmeye veya deferipron dozunu azaltmaya gerek kalmadan başlangıçtaki düzeyine inmiştir.

Bazı hastalarda demir yükünde artışla ilişkili fibrozis ya da hepatit C'de ilerleme gözlenmiştir.

Az sayıda hastada düşük plazma çinko düzeyleri deferipron ile ilişkili bulunmuştur. Çinko düzeyi ağızdan çinko takviyesi ile normale dönmüştür.

Advers reaksiyon	Görülme oranı (100 hasta yılı için)	Etkilenen hasta yüzdesi
Kırmızı-kahverengi idrar	29.2	53.8
Bulantı	8.6	15.9
Karın ağrısı	7.6	14.1
Kusma	7.2	13.3
Artralji	5.1	9.4
Yükselmiş ALT	3.7	6.8
Nötropeni	2.5	5.9
İştah artışı	2.9	5.4
	1.4	2.0

Diyare	0.5	0.8
Agranülositoz		

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRDÜĞÜNÜZDE DOKTORUNUZA DANIŞINIZ.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ VE DİĞER ETKİLEŞİMLER

Deferipron ile diğer ilaçlar arasında bir etkileşimin olduğu rapor edilmemiştir. Ancak, bu bileşik metalik katyonlara bağlandığı için, alüminyumlu antiasit preparatları gibi +3 değerli katyon bileşikli ilaçlar ile arasında bir etkileşim potansiyeli vardır. Bu nedenle, alüminyum bazlı antiasitler ile deferipronun birlikte alınması önerilmez.

Deferipron ile Vitamin C'nin birlikte kullanımının güvenliğine dair formal bir çalışma yoktur. Deferoksamin ile Vitamin C arasında bildirilen advers etkileşime dayanarak bu ikisinin birlikte verilmesi halinde dikkat etmek gerekir.

KULLANIM ŞEKLİ VE DOZU

Deferipron kullanımı talasemi hastalarının tedavisinde deneyimli bir doktor tarafından başlatılmalı ve sürdürülmelidir.

Deferipron, günde 3 defa 25 mg/kg vücut ağırlığı dozda, toplam 75 mg/kg vücut ağırlığı olacak şekilde oral yolla kullanılır. Vücut ağırlığının kilogramı başına doz ayarı en yakın yarım tabletle hesaplanmalıdır. (Dozaj tablosuna bakınız.)

100 mg/kg/gün düzeyinin üstündeki dozlar advers reaksiyonların artma potansiyeli nedeniyle önerilmemektedir.

Deferipronun 6-10 yaş arası çocuklarda kullanımına yönelik sınırlı veri vardır, 6 yaşın altındaki çocuklarda deferipron kullanımına yönelik veri bulunmamaktadır. Deferipron kullanımına bağlı gelişen ciddi advers olaylar nedeniyle, bütün hastaların özellikle izlenmesi gerekmektedir. Başlangıçtaki

Mutlak Nötrofil Sayımı düzeyi düşük olan hastalarda ve böbrek yetmezliği veya karaciğer fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda dikkatli olunmalıdır. “Uyarılar/Önlemler”e bakınız.

Doz Tablosu

Yaklaşık 75 mg/kg/gün dozu elde etmek için, hastanın vücut ağırlığına göre aşağıdaki tabloda önerilen tablet sayısı kullanılır.

Vücut Ağırlığı (kg)	Doz (mg, 3 defa/gün)	Tablet sayısı (3 defa/gün)	Toplam günlük doz (mg)
20	500	1.0	1500
30	750	1.5	2250
40	1000	2.0	3000
50	1250	2.5	3750
60	1500	3.0	4500
70	1750	3.5	5250
80	2000	4.0	6000
90	2250	4.5	6750

DOZ AŞIMI VE ALINACAK ÖNLEMLER

Doz aşımı ile ilgili bir bildirim yoktur. Doz aşımı durumunda, hastanın yakın klinik gözetimi istenir.

SAKLAMA KOŞULLARI

30 °C nin altında oda sıcaklığında muhafaza edilmelidir.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI

Ferriprox, çocuk emniyet kapaklı beyaz plastik şişelerde 100 tablet olarak ticarete sunulur.

RUHSAT SAHİBİNİN İSİM VE ADRESİ:

Cankat İlaç ve Tıbbi Hizmetler San. ve Tic. Ltd. Şti

İstanbul Yolu Erciyes İşyerleri Sitesi

4. Cad. No:16 Macunköy/Ankara

RUHSAT TARİHİ VE NUMARASI:

26.01.2004-115/58

ÜRETİM YERİ İSİM VE ADRESİ:

TorPharm Inc.,

50 Steinway Boulevard

Etobicoke, Ontario, Kanada

M9W 6Y3

REÇETE İLE SATILIR