

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DESFERAL 500 mg IM/IV/SC Enjeksiyon İçin Liyofilize Toz İçeren Flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Deferoksamin metansülfonat 500 mg

Yardımcı maddeler:

Yardımcı madde içermemektedir.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk kuru etkin madde içeren flakon.

Beyaz/kirli beyaz liyofilizat şeffaf, renksiz cam flakonlarda bulunur.

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik Endikasyonlar

1- Tedavi amacıyla

Kronik demir birikiminde demir şelasyonu monoterapisi için örneğin;

- transfüzyonel hemosideroz, talasemi major, sideroblastik anemi, otoimmün hemolitik anemi ve diğer kronik anemilerde;
- flebotomiye engelleyen hastalıkların (şiddetli anemi, kalp hastalıkları, hipoproteinemi gibi) eşlik ettiği idyopatik (primer) hemokromatozda;
- flebotomiye tolere edemeyen hastalarda porfiria kutanea tarda ile bağlantılı demir birikiminde.

Akut demir zehirlenmesinin tedavisinde.

Son dönem böbrek yetersizliği olan (idame diyaliz uygulanan)

- alüminyumla ilişkili kemik hastalığı,
- diyaliz ensefalopatisi veya
- alüminyumla ilişkili anemisi olan hastalardaki kronik alüminyum birikimi tedavisinde.

2- Tanı amacıyla

Demir ve alüminyum birikiminin tanısında kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

DESFERAL, parenteral olarak kullanılmalıdır.

Parenteral uygulama için:

İlaç tercihen %10'luk bir çözelti formunda kullanılmalıdır, örn. 500 mg: 500 mg'lık bir flakonun içeriği 5 ml enjeksiyonluk su içinde çözölmelidir. Deri altına uygulandığında iğne dermise çok yakın uygulanmamalıdır. %10 DESFERAL çözeltisi, rutin olarak kullanılan infüzyon çözeltileri (salin, glukoz, dekstroze veya dekstroze-salin) ile seyreltilebilir, ancak bunlar kuru madde için çözücü olarak kullanılmamalıdır. Çözünmüş DESFERAL ayrıca diyaliz sıvısına eklenebilir ve sürekli ayaktan periton diyalizi (CAPD) veya sürekli siklik periton diyalizi (CCPD) uygulanan hastalara intraperitoneal olarak verilebilir.

Yalnızca berrak uçuk sarı DESFERAL çözeltileri kullanılmalıdır. Opak, bulanık veya rengi bozulmuş çözeltiler atılmalıdır. Heparin, Desferal çözeltileri ile farmasötik olarak geçimsizdir.

Akut demir zehirlenmesinde tedavi:

Yetişkinler ve çocuklar:

DESFERAL parenteral olarak uygulanabilir. DESFERAL, genellikle akut demir zehirlenmesinin tedavisinde kullanılan standart önlemlere ektir. Tedaviye mümkün olan en kısa sürede başlamak önemlidir.

Aşağıdaki durumlarda DESFERAL tedavisi endikedir:

- geçici minör semptomlardan (örn. bir kezden fazla kusma ya da bir kez yumuşak dışkı) fazlasının görüldüğü tüm semptomatik hastalar,
- letarji, belirgin karın ağrısı, hipovolemi ya da asidozu olan hastalar,
- radyografik batın tetkikleri çoklu radyoopasitelerle pozitif olan hastalar (bu hastaların büyük çoğunluğunda daha sonra demir zehirlenmesi belirtileri görülür),
- toplam demir bağlama kapasitesi (TIBC) ne olursa olsun serum demir düzeyi 300-350 mikrogram/dL'nin üzerinde olan semptomatik hastalar. Serum demir düzeyleri 300-500 mikrogram/dL aralığındaki asemptomatik hastalarda ve sınırlı, kansız kusma ya da diyaresi olup başka belirtisi olmayanlarda DESFERAL'siz konservatif yaklaşım ya da uygulama değerlendirilmelidir.

Dozaj ve uygulama yolu, zehirlenmenin şiddetine göre uyarlanmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

DESFERAL'in sürekli intravenöz uygulanması tercih edilen bir yoldur ve önerilen infüzyon hızı saatte 15 mg/kg olmalı ve durum elverdiğinde hemen azaltılmalıdır, bu genellikle 4-6 saat sonra mümkün olur böylece toplam intravenöz doz önerilen 80 mg/kg'ı hiç bir 24-saatlik dönemde geçmez.

Bununla birlikte, intravenöz infüzyon seçeneği mevcut değilse ve intramüsküler yol kullanılıyorsa, tek bir intramüsküler doz olarak uygulanan normal doz bir yetişkin için 2 g ve bir çocuk için 1 g'dır.

DESFERAL tedavisinin kesilmesi kararı klinik karara bağlı olmalıdır. Bunun yanında, aşağıda önerilen kriterler DESFERAL'in kesilmesi için uygun gerekçelerdir. Bu kriterlerin hepsi karşılanıncaya kadar şelasyon tedavisi sürdürülmelidir:

- hastada sistemik demir zehirlenmesinin belirti ve bulguları olmamalıdır (örn. asidoz, kötüleşen hepatotoksisite olmamalıdır),
- ideal olarak, düzeltilen serum demir düzeyi ya normal ya da düşük olmalıdır (demir düzeyinin 100 mikrogram/dL'nin altına inmesi). Laboratuvarların DESFERAL varlığında serum konsantrasyonlarını kesin saptayamamaları gözönüne alınarak, ölçülen serum demir konsantrasyonu yüksek olmadığında diğer kriterlerin tamamı karşılanmış ise DESFERAL tedavisi kesilmesi kabul edilebilir,
- başlangıçta çoklu radyo-opasite görülen hastalarda, bunlar demir emiliminin devam etmekte olduğunun göstergeleri olduğundan, DESFERAL tedavisinin kesilmesinden önce batın radyografik tetkiki tekrarlanmalıdır,
- hastada başlangıçta DESFERAL tedavisi ile roze renkte idrar görülürse DESFERAL tedavisi kesilmeden önce idrarın normal rengine dönmesinin beklenmesi mantıklıdır

(ancak sadece idrarın roze renginin kaybolması DESFERAL'i kesme nedeni olarak yetersizdir).

Tedavinin etkinliği, demir kompleksi ferrioksaminin vücuttan atabilmesi için yeterli idrar çıkarma ile ilişkilidir. Oligüri ya da anüri gelişmesi halinde periton diyalizi, hemodiyaliz ya da hemofiltrasyon gerekebilir.

Demir dokulardan salındığında serum demir seviyesinin keskin bir şekilde yükselebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Teorik olarak 100 mg DESFERAL, 8.5 mg ferrik demiri şelatlayabilir.

Kronik demir birikimi:

Kronik demir birikiminin tedavisinde iyi kontrol edilen hastalarda şelasyon tedavisinin ana amacı, demir dengesini sağlamak ve hemosiderozu önlemektir. Oysa aşırı yüklenmiş hastalarda artmış demir depolarının azalması ve demirin toksik etkilerini önlemek için negatif bir demir dengesi istenir.

Yetişkinler ve çocuklar:

DESFERAL tedavisine ilk 10-20 kan transfüzyonundan sonra veya serum ferritin düzeyi 1000 ng/ml'ye ulaştığında başlanması önerilir. Doz ve uygulama yolu, aşırı demir yükünün derecesine göre birey bazında uyarlanmalıdır.

Demir birikimi ya da aşırı DESFERAL dozları büyüme geriliği ile sonuçlanabilir. Şelasyona 3 yaşı altında başlanırsa büyüme dikkatle izlenmeli ve ortalama günlük doz 40 mg/kg'ı aşmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

En düşük etkili doz kullanılmalıdır. DESFERAL'in ortalama günlük dozu 20-60 mg/kg arasındadır. Serum ferritin düzeyleri 2000 ng/ml'nin altında olan hastalarda genellikle günde yaklaşık 25 mg/kg; 2000-3000 ng/ml arasında olanlarda ise, günde yaklaşık 35 mg/kg'a ihtiyaç vardır. Daha yüksek dozlar, yalnızca hasta için yarar, istenmeyen etki riskinden daha ağır basıyorsa kullanılmalıdır.

Daha yüksek serum ferritini 55 mg/kg/gün'e kadar dozları gerektirebilir. Düzenli uygulamada, büyümesi tamamlanmış ve yoğun şelasyon gereksinimi olan hastalar dışında ortalama olarak günlük 50 mg/kg dozların aşılması önerilmez. Ferritin düzeyleri 1000 ng/ml'nin altına düştüğünde DESFERAL toksisite riski artar; bu hastalar özel itina ile izlenmeli ve belki de toplam haftalık dozun azaltılması değerlendirilmelidir.

Şelasyon tedavisine alınan cevabı değerlendirebilmek için, 24-saatte idrara çıkan demir miktarı başlangıçta her gün izlenmeli ve artan DESFERAL dozlarına alınan cevap saptanmalıdır. Günde 500 mg'lık bir dozla başlanarak, demir atılımı platosuna ulaşılan kadar doz artırılmalıdır. Uygun doz belirlendikten sonra, idrarla demir atılım oranları birkaç haftalık aralıklarla değerlendirilebilir.

Alternatif olarak ortalama günlük doz terapötik indeksi 0.025'in (günlük ortalama DESFERAL dozunun (mg/kg) serum ferritinine (mikrogram/L) oranı 0.025'den az) altında tutacak şekilde ferritin değerine göre uyarlanabilir. Hastayı aşırı şelasyondan korumak açısından terapötik indeks değerli bir araçtır ancak dikkatli klinik izlemin yerini tutamaz.

Uygulama yolu:

Portatif, hafif bir infüzyon pompası ile 8-12 saatte olabildiği gibi 24 saatlik de uygulanabilen yavaş subkütan infüzyonun etkili ve ayaktaki hastalarda özellikle kolay olduğu bilinir. Aynı günlük dozu 24 saatlik bir süre boyunca infüze ederek demir atılımında daha fazla artış sağlamak mümkün olabilir. DESFERAL pompa ile haftada 5-7 kez uygulanabilir. DESFERAL'in formülasyonu subkütan bolus enjeksiyona uygun olarak geliştirilmemiştir.

Subkütan infüzyonlar daha etkili olduğundan intramusküler enjeksiyonlar ancak, subkütan infüzyona olanak bulunmadığında kullanılır.

Kan transfüzyonu sırasında intravenöz infüzyon:

Kan transfüzyonları sırasında damar yolunun hazır olması, hastaya ek bir zahmet vermeksizin intravenöz infüzyona da olanak tanır. Bu özellikle, subkütan infüzyonla uyumu iyi olmayan ve/veya tolere edemeyen hastalarda yararlıdır. DESFERAL solüsyonu doğrudan kan torbasına konmamalı, bir "Y" adaptörü ile enjekte edilen vene yakın bir yerden kan setine eklenmelidir. DESFERAL hastanın uygulama için kullanmakta olduğu pompadan verilmelidir. Kan transfüzyonu sırasında IV infüzyonu ile uygulanabilecek ilaç miktarı sınırlı olduğundan, bu uygulama yolunun klinik faydası da sınırlıdır. DESFERAL'in intravenöz bolus uygulanması kolapsa neden olabildiğinden hastaların ve hemşirelerin infüzyonu hızlandırmamaları konusunda uyarılmaları gerekir (bkz. Bölüm 4.4).

Subkütan infüzyonlara devam edemeyecek durumda olan hastalarda ve aşırı demir yüküne ilaveten sekonder kardiyak sorunları olan hastalarda sürekli intravenöz infüzyon uygulanır. Yoğun şelasyon (i.v) gereksiniminde 24 saatte idrarla atılan demir miktarı düzenli olarak ölçülmeli ve doz, buna göre uyarlanmalıdır. Yoğun şelasyon yapıldığında implante intravenöz sistemler kullanılabilir.

Setin yıkanması sırasında, ölü boşluktaki DESFERAL kalıntısının ani infüzyonla dolaşım yetersizliği sonucu kolapsa neden olmasını engellemek için özenli davranılmalıdır çünkü bu, flushing, hipotansiyon ve dolaşım kollapsına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Demir depolama hastalığı ve belirli anemilerin teşhisi

Aşırı demir yüklenmesi için DESFERAL testi, normal gönüllülerin günlük idrarlarında bir miligram demirin bir kısmından fazlasını atmadığı ve standart intramusküler 500 mg DESFERAL enjeksiyonunun bunu 1 mg demirin (18 mikro mol) üzerine çıkarmayacağı ilkesine dayanmaktadır. Ancak demir depo hastalıklarında artış 1.5 mg'ın (27 mikro mol) oldukça üzerinde olabilir. Testin yalnızca böbrek fonksiyonu normal olduğunda güvenilir sonuçlar verdiği akılda tutulmalıdır.

Desferal, 500 mg intramusküler enjeksiyon şeklinde uygulanır. Daha sonra 6 saatlik bir süre boyunca idrar toplanır ve demir içeriği belirlenir.

Bu 6 saatlik süre içinde 1-1.5 mg (18-27 mikro mol) demir atılımı, aşırı demir yüklenmesini düşündürür; 1.5 mg (27 mikro mol) üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilebilir.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kronik alüminyum birikiminin tedavisi:

Hastalar aşağıdaki durumlarda DESFERAL kullanılmalıdır:

- Alüminyum birikimine bağlı semptomlar veya organ disfonksiyonu varsa,

- Asemptomatik ancak serum alüminyum düzeylerinin devamlı 60 ng/ml'nin üzerindeyse ve DESFERAL infüzyon testi sonucunun pozitif olması (aşağıda açıklanmaktadır), özellikle kemik biyopsisinde alüminyumla bağlantılı kemik hastalığı bulguları varsa.

DESFERAL'in demir ve alüminyum kompleksleri diyaliz edilebilir. Böbrek yetmezliği olan hastalarda diyaliz ile eliminasyonu artırılacaktır.

Yetişkinler ve çocuklar:

İdame hemodiyaliz veya hemofiltrasyon alan hastalarda haftada bir kez 5 mg/kg verilmelidir. 300 ng/mL'ye kadar deferoksamin test serumu alüminyum düzeyleri olan hastalarda DESFERAL yavaş i.v. infüzyon şeklinde diyaliz seansının son 60 dakikasında (diyalizattaki serbest ilaç kaybını azaltmak için) verilmelidir. Deferoksamin testi sonrası serum alüminyum değeri 300 ng/ml'nin üzerinde olan hastalarda DESFERAL yavaş i.v. infüzyon şekilde diyaliz seansından 5 saat önce verilmelidir.

Üç aylık DESFERAL tedavisinin tamamlanmasından dört hafta sonra bir DESFERAL infüzyon testi yapılmalı, ardından 1 ay sonra ikinci bir test yapılmalıdır. Art arda 2 infüzyon testinde ölçülen başlangıçtaki 50ng/mL'den daha az serum alüminyum artışları, daha fazla DESFERAL tedavisinin gerekli olmadığını gösterir.

Daimi ayaktan periton diyalizi (CAPD) veya daimi sıklık periton diyalizi (CCPD) uygulanan hastalar

DESFERAL haftada bir defa 5 mg/kg dozda ve günün en son değiştirme işleminden önce verilmelidir. Bu hastalarda intraperitoneal yolun kullanılması önerilir. Ancak DESFERAL i.m. yavaş intravenöz veya subkütan infüzyonla da uygulanabilir.

Son dönem böbrek yetmezliği hastalarında kronik alüminyum birikiminin tanısı:

Serum alüminyum düzeyleri 60 ng/ml'nin ve buna eşlik eden 100 ng/ml'nin üzerinde serum ferritin düzeyleri olan hastalarda DESFERAL infüzyon testi önerilir.

Hemodiyaliz seansına başlamadan hemen önce, kan örneği alınarak serumda alüminyum başlangıç düzeyi saptanır.

Hemodiyaliz seansının son 60 dakikasında 5 mg/kg dozda DESFERAL yavaş intravenöz infüzyonla uygulanır.

Bir sonraki hemodiyaliz seansının başlangıcında (yani yukarıda bahsedilen DESFERAL infüzyonundan 44 saat sonra) ikinci bir kan örneği alınarak serum alüminyum düzeyi bir defa daha tayin edilir.

Serum alüminyum düzeylerinin, başlangıç değerinden 150 ng/ml'den daha fazla artması, DESFERAL testinin pozitif olduğu şeklinde yorumlanır. Ancak testin negatif sonuçlanması, aşırı alüminyum birikiminin varlığını kesin olarak göz ardı etmez.

Teorik olarak 100 mg DESFERAL 4.1 mg Al⁺⁺⁺ bağlayabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Metal kompleksleri böbrekler yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda DESFERAL dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda diyaliz, şelatlı demir ve alüminyumun

eliminasyonunu artıracaktır. İzole akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların böbrek fonksiyonundaki değişiklikler (örn. serum kreatinin artışı) açısından izlenmesi düşünülmelidir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

DESFERAL tedavisine ilk 10-20 kan transfüzyonundan sonra veya serum ferritin düzeyi 1000 ng/ml'ye ulaştığında başlanması önerilir. Demir birikimi ya da aşırı DESFERAL dozları büyüme geriliği ile sonuçlanabilir. Şelasyona 3 yaşın altında başlanırsa büyüme dikkatle izlenmeli ve ortalama günlük doz 40 mg/kg'ı aşmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

DESFERAL'e yönelik klinik çalışmalarda, daha genç gönüllülerden farklı yanıtlar verip vermediklerinin belirlenebilmesi için yeterli sayıda 65 ve yaş üzeri hasta yer almamaktadır. Genel olarak, yaşlılarda doz seçiminde dikkatli olunmalı, azalmış hepatik, renal veya kardiyak fonksiyonunve eşzamanlı hastalık veya ek ilaç tedavisinin daha sık görüldüğünü dikkate alarak genellikle doz aralığının düşük doz ucuya başlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Geriatrik popülasyon için özel doz rejimi gerekli değildir ancak eşlik eden böbrek yetmezliği dikkate alınmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Hastalar duyarsızlaştırılmadığı sürece deferoksamin metansülfonata karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek bozukluğu:

Metal kompleksleri böbrekler yoluyla atıldığı için, böbrek yetmezliği olan hastalarda DESFERAL dikkatli kullanılmalıdır. Bu hastalarda diyaliz, şelatlı demir ve alüminyumun eliminasyonunu artıracaktır. İzole akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hastaların böbrek fonksiyonundaki değişiklikler (örn. serum kreatinin artışı) açısından izlenmesi düşünülmelidir.

Nörolojik bozukluk:

Tek başına kullanıldığında DESFERAL, alüminyuma bağlı ensefalopatisi olan hastalarda nörolojik bozukluğu şiddetlendirebilir. Bu bozulma (nöbetler olarak kendini gösterir) muhtemelen yüksek dolaşım seviyelerine ikincil olarak beyin alüminyumundaki akut artışla ilişkilidir. Klonazepam ile ön tedavinin bu tür bozulmalara karşı koruma sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca, aşırı alüminyum yüklenmesinin tedavisi, serum kalsiyumunun azalmasına ve hiperparatiroidizmin alevlenmesine neden olabilir.

Hızlı intravenöz infüzyon:

DESFERAL ile intravenöz yolla tedavi sadece yavaş infüzyonlar şeklinde uygulanmalıdır. Hızlı intravenöz infüzyon hipotansiyon ve şoka (örn. yüz ve boyunda kızarma (flushing), taşikardi, sirkülatuvar kollaps ve ürtiker gibi) yol açabilir.

Kullanma ve tedavi talimatları:

Uygulama yerinde lokal tahriş daha sık meydana gelebileceğinden DESFERAL önerilenden daha yüksek konsantrasyonlarda ve/veya dozlarda s.c. uygulanmamalıdır.

Enfeksiyonlar:

Aşırı demir yükü olan hastalar enfeksiyona özellikle yatkındır. Aşırı demir yüklemesi olan hastalarda DESFERAL'ın, özellikle *Yersinia enterocolitica* ve *Yersinia pseudotuberculosis* ile olan enfeksiyonlara duyarlılığı arttırabileceği bildirilmiştir. DESFERAL tedavisindeki bir hastanın ateşi akut enterit/enterokolit, yaygın abdominal ağrı veya farenjitte birlikte yükselirse, tedavi geçici olarak kesilmeli, antibiyotik ile uygun tedaviye başlanmalıdır. Enfeksiyon iyileştikten sonra, DESFERAL tedavisine tekrar başlanabilir.

Demir ve/veya alüminyum birikimi nedeniyle DESFERAL alan hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanabilen mukormikoz (şiddetli mantar enfeksiyonu) vakaları çok nadiren bildirilmiştir. Enfeksiyon şüphesi doğuran herhangi bir belirti veya semptom karşısında DESFERAL tedavisi durdurulmalı, mikolojik testler yapılmalı ve hemen gerekli tedaviye başlanmalıdır. DESFERAL almayan diyaliz hastalarında mukormikozis meydana geldiği rapor edilmiştir, bu nedenle ilacın kullanımı ile herhangi bir nedensel bağlantı kurulmamıştır.

Görsel ve işitsel bozukluk:

Uzun süreli DESFERAL tedavisi sırasında görme ve işitme bozuklukları bildirilmiştir. Bu, özellikle önerilenden daha yüksek tedavi alan hastalarda veya serum ferritin düzeyleri düşük olan hastalarda meydana gelmiştir. İdame diyalizi alan ve düşük ferritin düzeylerine sahip böbrek yetmezliği olan hastalar, advers reaksiyonlara özellikle yatkın olabilir; tek doz Desferal'den sonra görsel semptomlar bildirilmiştir. Bu nedenle, özellikle ferritin seviyeleri düşükse, hem Desferal tedavisine başlamadan önce hem de tedavi sırasında 3 aylık aralıklarla oftalmolojik ve odyolojik testler yapılmalıdır. Ortalama günlük dozun (mg/kg DESFERAL) serum ferritine (mikro g/L) oranı 0.025'in altında tutularak talasemi hastalarında odyometrik anormallik riski azaltılabilir. Ayrıntılı bir oftalmolojik değerlendirme önerilir (görme alanı ölçümleri, fundoskopi ve psödoizokromatik plakalar kullanılarak renk görme testi ve Farnsworth D-15 renk testi, yarı lamba incelemesi, görsel uyarılmış potansiyel çalışmaları).

Görme veya işitme bozuklukları meydana gelirse, DESFERAL ile tedavi durdurulmalıdır. Bu tür rahatsızlıklar genellikle geri dönüşlüdür. DESFERAL tedavisi daha sonra daha düşük bir dozda yeniden başlatılırsa, risk-fayda oranı dikkate alınarak oftalmolojik/işitsel işlev yakından izlenmelidir.

Pediyatrik popülasyon – Büyüme geriliği:

Ferritin düzeyleri düşük olan, ya da genç yaşta (tedavi başlangıcında 3 yaşın altındaki) hastalarda uygun olmayan yüksek dozlarda DESFERAL kullanımı, büyüme geriliği ile de ilişkilendirilmiş; doz azaltımının bazı durumlarda büyüme hızını tedavi öncesi seviyelere geri getirdiği bulunmuştur.. DESFERAL alan pediyatrik hastalar vücut ağırlığı ve boy uzaması açısından her 3 ayda bir izlenmelidir.

Büyüme geriliği eğer DESFERAL'ın aşırı dozları ile ilişkili ise bunun aşırı demir yüklemesi ile ilişkili olandan ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Doz 40 mg/kg'ın altında tutulabilirse DESFERAL ile büyüme geriliği nadirdir; büyüme geriliği bu değerin üzerindeki dozlarla ilişkilendirilmiş ise dozun azaltılmasından sonra büyüme hızı, bazı hastalarda tedavi öncesi düzeylere dönebilir, ancak beklenen erişkin boyuna ulaşamaz.

Akut respiratuvar distres sendromu:

Akut demir zehirlenmesi olan hastalarda ve ayrıca talasemi hastalarında da intravenöz yoldan çok yüksek DESFERAL dozları ile tedaviyi takiben akut respiratuvar distres sendromu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu nedenle önerilen günlük dozlar aşılmamalıdır.

Desferrioksaminin alüminyum seviyelerini etkileyeceği ve birlikte reçete edildiğinde eritropoietin için bir miktar doz ayarlaması gerektirebileceği unutulmamalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

C vitamininin oral yoldan verilmesi (bölünmüş dozlar halinde verilen günde maksimum 200 mg'a kadar), Desferal'e yanıt olarak demir kompleksinin atılımını artırmaya hizmet edebilir; daha yüksek dozlarda C vitamini ek bir etki yaratmaz. Bu tür kombine tedavi sırasında kardiyak fonksiyonun izlenmesi gereklidir. C vitamini sadece hasta düzenli olarak Desferal alıyorsa verilmeli ve Desferal tedavisinin ilk ayı içinde uygulanmamalıdır. Desferal ve yüksek dozlarda C vitamini (günde 500 mg'dan fazla) ile kombine tedavi gören şiddetli kronik demir depo hastalığı olan hastalarda kardiyak fonksiyon bozukluğu ile karşılaşılmıştır; C vitamini kesildiğinde bu durumun geri dönüşlü olduğu belirlenmiştir. Bu nedenle kalp yetmezliği olan hastalara C vitamini takviyesi verilmemelidir.

Uzun süreli bilinç bozukluklarına sebep olabileceğinden, DESFERAL ve proklorperazin (bir fenotiyazin türevi) kombinasyon halinde kullanılmamalıdır.

DESFERAL'e bağlı galyum-67 izotopunun hızla idrarla atılması nedeniyle galyum-67 görüntüleme sonuçları bozulabilir. Sintigrafiden 48 saat önce DESFERAL tedavisinin kesilmesi önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DESFERAL için gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

DESFERAL gebelik sırasında ancak anneye sağlayacağı beklenen yararlar fetüse yönelik potansiyel riskten fazlaysa kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Deferoksaminin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Pek çok ilacın insan sütüne geçmesi ve emzirilen yenidoğanlarda/bebeklerde ciddi advers ilaç reaksiyonları oluşturma

potansiyeli nedeniyle, emzirmeme veya DESFERAL’i kullanmama kararı DESFERAL’in emziren anne açısından faydası göz önünde bulundurularak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Üreme yeteneği / fertilite konusunda veri bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi, görme veya işitme bozukluğu gibi merkezi sinir sistemi etkileri yaşayan hastalar, araç veya makine kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları, aşağıdaki tanımlama uyarınca, en sık görüldenden en az görülene doğru sıralanmıştır:

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 $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor. Raporlar bilinmeyen bir büyüklüğe sahip popülasyondan elde edildiğinden, pazarlama sonrası deneyimlerden rapor edilen advers reaksiyon sıklığını güvenilir bir şekilde hesaplamak mümkün olmadığında).

Advers etki olarak bildirilen bulgu ve belirtilerin bazıları mevcut hastalığa (demir ve/veya alüminyum yüklemesi) bağlı olabilir.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Seyrek: Mukormikoz (bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek: *Gastroenterit Yersinia* enfeksiyonları (bkz. Bölüm 4.4)

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Trombositopeniyi içeren kan hastalıkları

Bilinmiyor: Lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Anaflaktik şok, anaflaktik reaksiyon, anjionörotik ödem

Sinir sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Nörolojik bozukluklar (sersemlik, alüminyumla ilişkili diyaliz ensefalopatisinin hızlanması veya alevlenmesi, periferik nöropati, parestezi) (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmeyen: Konvülziyon

Göz hastalıkları

Seyrek: Görme kaybı, skotom, retinal dejenerasyon, optik nevrit, katarakt(görme keskinliğinin azalması), bulanık görme, gece körlüğü, görme alanı bozuklukları, kromatopsi(renk görme bozukluğu), korneal opasiteler, (bkz. Bölüm 4.4)

Yüksek dozlarda uygulanması dışında göz hastalıkları seyrek görülür.

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Nörosensoral işitme kaybı, kulak çınlaması (tinitus) (bkz. Bölüm 4.4)

Doz kurallarına uymak, işitme ile ilişkili yan etkileri en aza indirmeye yardımcı olur.

Vasküler hastalıkları

Seyrek: DESFERAL'in uygulanması ile ilgili önlemlere dikkat edilmemesi durumunda hipotansiyon, taşikardi ve şok gelişebilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Çok seyrek: Akut respiratuvar distres, akciğer infiltrasyonu (bkz. Bölüm 4.4)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Diyare

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok seyrek: Yaygın döküntü

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: 60 mg/kg doz verilen şelatlı hastalarda, özellikle de yaşamın ilk üç yılında demir şelasyonuna başlayanlarda, büyüme geriliği ve kemik bozukluğu (örn. metafiz displazisi) yaygındır. Dozlar 40 mg/kg veya altında tutulursa, risk önemli ölçüde azalır (bkz. Bölüm 4.4).

Bilinmeyen: Kas spazmları

Böbrek ve idrar hastalıkları

Bilinmeyen: Akut böbrek yetmezliği, böbrek tubular bozukluk, kan kreatinin yükselmesi (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.9)

Özel Notlar

Enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik, sertleşme, eritem, kaşıntı, eskar ve kabuk çok yaygın görülen; kabarcıklar, lokal ödem ve yanma ise yaygın olmayan reaksiyonlardır. Lokal reaksiyonlara çok yaygın olarak artralji/miyalji; yaygın olarak başağrısı, ürtiker, bulantı, ateş; yaygın olmayan kusma, karın ağrısı veya astım gibi sistemik reaksiyonlar eşlik edebilir.

Demir kompleksinin atılımı, idrarda kırmızımsı-kahverengi renklenmeye neden olabilir.

Konvülziyon çoğunlukla aşırı alüminyum yükü olan diyaliz hastalarında rapor edilmiştir.

Kronik aşırı alüminyum yüklenmesi için tedavi edilen hastalar:

Alüminyum aşırı yüklenmesine yönelik DESFERAL şelasyon tedavisi hipokalsemiye ve hiperparatiroidizmde kötüleşmeye neden olabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

DESFERAL genellikle parenteral olarak uygulanır ve akut zehirlenme olasılığı düşüktür.

Belirti ve semptomlar: Yüksek dozda DESFERAL alan hastalarda taşikardi, hipotansiyon ve gastrointestinal semptomlar gerçekleşmiştir. DESFERAL'in kazara intravenöz yoluyla uygulanması, akut ancak geçici görme kaybı, afazi, ajitasyon, baş ağrısı, bulantı, bradikardi, hipotansiyon ve akut böbrek yetersizliği ile ilişkilendirilebilir (bkz. Bölüm 4.8)

Akut demir intoksikasyonu olan hastalarda ve ayrıca talasemi hastalarında aşırı yüksek i.v. DESFERAL dozları ile tedavi sonrasında akut respiratuvar distres sendromu tarif edilmiştir (ayrıca bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Tedavi: DESFERAL'in spesifik bir antidotu yoktur ancak semptomlar DESFERAL'in dozu azaltılarak elimine edilebilir DESFERAL diyalize uygundur. Uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Demir şelatör ajanlar
ATC kodu: V03AC01

DESFERAL, üç değerlikli demir ve alüminyum iyonları için bir şelatlama maddesidir; elde edilen şelatlar (ferrioksamin ve alüminoksamin) stabildir ve toksik değildir. Her iki şelat da bağırsak emilimine uğramaz ve parenteral uygulama sonucunda sistemik olarak oluşan zararlı etki olmaksızın böbrekler yoluyla hızla atılır. DESFERAL, demiri ya serbest şekilde ya da ferritin ve hemosiderine bağlı olarak alır. Benzer şekilde, dokuya bağlı alüminyum mobilize eder ve şelatlar. Hemoglobin ve transferrin gibi hemin içeren maddelerden demiri çıkarmaz. Hem ferrioksamin hem de alüminoksamin tamamen atıldığından, DESFERAL demir ve alüminyumun idrar ve feçesle atılımını destekler, böylece organ ve dokulardaki patolojik demir veya alüminyum birikintilerini azaltır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Deferoksamin, intramusküler bolus enjeksiyon veya subkütan yavaş infüzyondan sonra hızla emilir, buna karşılık mukoza sağlam olduğu takdirde gastrointestinal kanaldan emilim, pek azdır.

Periton diyalizi sırasında, deferoksamin, diyaliz sıvısı içinde verildiği takdirde emilir.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde 10 mg/kg deferoksamin i.m. enjeksiyonundan 30 dakika sonra 15.5 mikromol/L (87 mikrogram/ml) olan doruk plazma konsantrasyonları ölçülmüştür. Enjeksiyondan 1 saat sonraki ferrioksamin doruk konsantrasyonu 3.7 mikromol/L (2.3 mikrogram/ml) olarak bulunmuştur. Deferoksaminin %10'dan daha azı *in vitro* serum proteinlerine bağlanır.

Biyotransformasyon:

Demir yüklenmesi olan hastaların idrarlarından 4 deferoksamin metaboliti izole edilip tanımlanmıştır. Deferoksamin ile aşağıdaki biyotransformasyon reaksiyonlarının olduğu bulunmuştur: asit bir metabolit oluşturan transaminasyon ve oksidasyon, yine asit bir metabolit oluşturan beta-oksidasyon ve nötr metabolitlerin oluşumuyla sonuçlanan dekarboksilasyon ve N-hidroksilasyon.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllülerde intramusküler enjeksiyondan sonra hem deferoksamin, hem de ferrioksamin, vücuttan bifazik olarak uzaklaştırılır; sanal dağılım yarılanma ömürleri deferoksamin için 1, ferrioksamin için 2.4 saattir. Sanal terminal yarılanma ömürleri ise her iki bileşik için de 6 saattir. Enjeksiyonu izleyen 6 saat içerisinde idrara, verilen dozun % 22'si deferoksamin, % 1'i ferrioksamin olarak çıkar.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Hemokromatozu olan hastalarda, 10 mg/kg deferoksaminin intramusküler enjeksiyonundan 1 saat sonra, deferoksamin için 7 mikro mol/L (3.9 mikro g/mL) ve ferrioksamin için 15.7 mikro mol/L (9.6 mikro g/mL) pik plazma seviyeleri ölçülmüştür. Bu hastalar, sırasıyla 5.6 ve 4.6 saatlik yarı ömürler ile deferoksamin ve ferrioksamini elimine etmişlerdir. Enjeksiyondan altı saat sonra dozun %17'si idrarla deferoksamin ve %12'si ferrioksamin olarak atılmıştır.

Bir saat içinde 40 mg/kg deferoksamini.v. infüze edilen hastalarda, infüzyon diyaliz seansları arasında verildiğinde infüzyonun sonundaki plazma konsantrasyonu 152 mikro mol/L (85.2 mikro g/mL) olmuştur. Diyaliz sırasında infüzyon uygulandığında deferoksamin plazma konsantrasyonları %13 ile %27 arasında daha düşük bulunmuştur. Ferrioksamin konsantrasyonları her durumda yaklaşık 7 mikro mol/L (4.3 mikro g/mL) ve eş zamanlı alüminoksamini seviyeleri 2-3 mikro mol/L (1.2-1.8 mikro g/mL) olmuştur. Infüzyon durdurulduktan sonra, desferrioksaminin plazma konsantrasyonları, 20 dakikalık bir yarılanma ömrü ile hızla azalmıştır. Düz dozun daha küçük bir kısmı, 14 saatlik daha uzun bir yarılanma ömrü ile elimine edilmiştir. Plazma alüminoksamini konsantrasyonları, infüzyondan 48 saat sonrasına kadar artmaya devam etmiş ve yaklaşık 7 mikro mol/L (4 mikro g/mL) değerlere ulaşmıştır. Diyalizin ardından alüminoksamini plazma konsantrasyonu 2.2 mikro mol/L'ye (1.3 mikro g/mL) düşerek alüminoksamini kompleksinin diyaliz edilebilir olduğunu göstermiştir.

Talasemi hastalarında sürekli intravenöz 50 mg/kg/24 saat deferoksamin infüzyonu, 7.4 mikro mol/L'lik plazma kararlı durum deferoksamin seviyeleri ile sonuçlanmıştır. Desferrioksaminin plazmadan eliminasyonu, 0.28 saatlik ortalama dağılım yarılanma ömrü ve 3.0 saatlik görünür terminal yarılanma ömrü ile bifaziktir. Toplam plazma klirensi 0,5 L/saat/kg olmuş, kararlı durumda dağılım hacminin 1.35 L/kg olduğu tahmin edilmiştir. Ana demir bağlayıcı metabolite maruziyet, EAA açısından deferoksamin maruziyetinin yaklaşık %54'ü kadar olmuştur. Metabolitin görünen tek üstel eliminasyon yarı ömrü 1.3 saattir.

Klinik çalışmalar

Deferoksamin, beta-talasemi ve transfüzyonel hemosiderozu olan hastalarda başka bir demir şelasyon ajanının (deferoksamin) kullanımını araştıran randomize, bir yıllık bir klinik çalışmada bir komparatör olarak kullanılmıştır. Toplam 290 hasta, haftada 5 gün 20 ila 60 mg/kg başlangıç dozlarında subkutan deferoksamin ile tedavi edilmiştir. Çalışmada

deferoksaminin, serum ferritin düzeyleri, karaciğer demir konsantrasyonu ve demir atılım hızı üzerinde doza bağlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir.

Deferoksamin aynı zamanda, orak hücre hastalığı ve transfüzyonel hemosiderozu olan hastalarda deferasiroksun kullanımını araştıran ikinci bir açık etiketli, randomize, bir yıllık çalışmada da bir komparatör olarak kullanılmıştır. Toplam 63 hasta, haftada 5 gün 20 ila 60 mg/kg başlangıç dozlarında subkutan deferoksamin ile tedavi edilmiştir. Çalışma sonunda, karaciğer demir konsantrasyonundaki (LIC) ortalama değişim -0.7 mg Fe/g kuru ağırlık olmuştur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Kısa Ürün Bilgisi'nin diğer bölümlerinde halihazırda yer alanlara ek olarak, reçete yazan için önem arz eden klinik öncesi veri yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Yardımcı madde içermemektedir.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.3. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Ürün hazırlandıktan hemen sonra uygulanmalıdır (tedaviye 3 saat içinde başlanmalıdır).

Garantili aseptik şartlarda hazırlanması halinde ürün, uygulamadan önce en çok 24 saat oda sıcaklığında (25 ° C veya altı) saklanabilir. Hemen kullanılmazsa, kullanımdaki saklama süreleri ve uygulamadan önceki koşullar kullanıcının sorumluluğundadır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kauçuk kapaklı, 7,5 ml'lik renksiz cam flakon

10 flakonluk ambalajlarda sunulmaktadır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Novartis Sağlık, Gıda ve Tarım Ürünleri San. ve Tic. A.Ş.

Barbaros Mahallesi, Mor Sümbül Sokak

Nidakule, No:7/3f, İç Kapı No:27

Ataşehir / İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

85/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 18.06.1984

Ruhsat yenileme tarihi : 20.11.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

15.04.2023