KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXJADE 250 mg suda dağılabilen tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde:

Deferasiroks 250 mg

Yardımcı Madde(ler):

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı) 271,8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Suda dağılabilen tablet

Bir yüzünde "J 250" diğer yüzünde "NVR" baskısı olan kirli beyaz renkli, yuvarlak, düz, kenarları eğimli suda dağılabilen tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

EXJADE 2 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde, kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinin (transfüzyonel hemosideroz) tedavisinde kullanılır.

EXJADE ayrıca transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomları (alfa-talasemi intermedia, beta-talasemi intermedia, hafif orta klinik bulgu veren birlikte geçişli talasemiler) olan 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronik demir yüklenmesinin (karaciğer demir konsantrasyonunun ≥ 5 mg/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritin düzeyinin > 800 mikrogram/L olması) tedavisinde endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu < 3 mg/g kuru ağırlık veya serum ferritin <300 mikrogram/L olduğunda tedavi sonlandırılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi:

EXJADE tedavisine, yaklaşık 20 ünite (yaklaşık 100 mL/kg) eritrosit süspansiyonu transfüzyonundan sonra veya kronik demir yüklemesi olduğuna işaret eden klinik izlem bulguları ortaya çıktığında (serum ferritin düzeyi >1000 mikrogram/L olduğunda) başlanması önerilir. Verilecek dozlar (mg/kg olarak) hesaplanmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanarak uygulanmalıdır.

Demir şelasyon tedavisinin amaçları, transfüzyonlarla hastaya verilmiş olan fazla miktardaki demiri uzaklaştırmak ve mevcut demir yükünü gerektiği biçimde azaltmaktır. Aşırı demir yükünü uzaklaştırmaya ilişkin karar, şelasyon tedavisinden beklenen klinik fayda ve riskler göz önüne alınarak hastaya göre kişisel olarak verilmelidir.

Tüm hastalarda aşırı şelasyon riskini en aza indirmek için şelasyon tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Başlangıç dozu

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesinin EXJADE ile tedavisinde önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg'dır.

Ayda >14 mL/kg (yaklaşık >4 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün azaltılması amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 30 mg/kg EXJADE kullanılması düşünülebilir.

Ayda <7 mL/kg (yaklaşık <2 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün aynı düzeyde devam ettirilmesi amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 10 mg/kg EXJADE kullanılması düşünülebilir.

Halen deferoksaminle tedavinin başarıyla yürütüldüğü hastalarda EXJADE başlangıç dozu, deferoksamin dozunun sayısal olarak yarısı kadar düşünülmelidir (örneğin haftanın 5 günü, günde 40 mg/kg deferoksamin [veya eşdeğeri] alan bir hasta EXJADE tedavisine, başlangıç dozu olarak günde 20 mg/kg ile geçmelidir).

İdame dozu

Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre EXJADE dozunun gerekirse her 3–6 ayda bir ayarlanması önerilir. Doz ayarlamaları 5–10 mg/kg'lik basamaklar şeklinde yapılabilir ve hem hastadan alınan terapötik cevap, hem de terapötik hedefler (idame veya demir yükünün azaltılması) göz önünde tutularak gerçekleştirilmelidir. 30 mg/kg'lık dozlarda yeterince kontrol edilemeyen (örneğin serum ferritin düzeyleri sürekli 2500 mikrogram/L'nin üzerinde olan ve zaman içerisinde düşme eğilimi göstermeyen) hastalarda, 40 mg/kg'a kadar dozlar düşünülebilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda kullanılan EXJADE ile uzun vadeli etkililik ve güvenlilik verileri henüz kısıtlıdır (doz artırmasından sonra ortalama 1 yıl izlenen 264 hasta). 30 mg/kg'a varan dozlarda sadece çok az hemosideroz kontrolü elde edilirse, ilave artırma (maksimum 40 mg/kg'a) tatmin edici bir kontrol sağlamayabilir ve alternatif tedavi seçenekleri dikkate alınabilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda tatmin edici bir kontrol elde edilemezse, bu dozlarda tedavi sürdürülmemeli ve mümkün olduğunda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 40 mg/kg'dan daha yüksek dozlar, bu düzeydeki dozlarda klinik tecrübeler sınırlı olduğundan önerilmemektedir.

30 mg/kg'dan yüksek dozlarda tedavi edilen hastalarda, kontrol elde edildiğinde (örn., serum ferritin düzeyleri tutarlı olarak 2500 mikrogram/L'nin altında ve zaman içerisinde azalma eğilimi gösteriyor) dozda 5 ila 10 mg/kg'lık basamaklar halinde azaltmalar düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyi hedef değere ulaşmış (genellikle 500 ve 1000 mikrogram/L arasında) olan hastalarda, serum ferritin düzeylerinin hedef aralıklarda tutulması ve aşırı şelasyon riskinin en aza indirilmesi amacıyla dozun 5 ila 10 mg/kg adımlarla azaltılması düşünülmelidir. Serum ferritin düzeyleri sürekli olarak 500 mikrogram/L'nin altında bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları:

Şelasyon tedavisi yalnızca demir yüklenmesine ilişkin kanıt olduğunda (karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) ≥5 mg Fe/g ka veya serum ferritin değerinin >800 mikrogram/L olması) başlatılmalıdır. LIC, aşırı demir yüklenmesi tayini için tercih edilen yöntemdir ve bu tayin yönteminin uygulanabildiği yerlerde kullanılmalıdır. LIC değerlendirmesi yapılmayan hastalarda aşırı şelasyon riskinin en aza indirgenmesi için şelasyon tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4.).

Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlarının tedavisinde EXJADE için önerilen başlangıçtaki günlük doz 10 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Doz ayarlamaları:

Hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek ve aşırı şelasyon riskini en aza indirmek amacıyla serum ferritin düzeyinin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Hastanın LIC değeri ≥7 mg Fe/g ka ise veya serum ferritin düzeyi sürekli >2000 mikrogram/L ise ve azalma eğilimi göstermiyorsa ve de hasta bu ilacı iyi tolere ediyorsa, tedavinin her 3 ila 6 ayında 5 ila 10 mg/kg'lik doz artışları düşünülmelidir. 20 mg/kg'den yüksek dozlar önerilmemektedir çünkü transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları olan hastalarda bu düzeyin üzerindeki dozlarla deneyim bulunmamaktadır.

LIC'nin değerlendirilmediği ve serum ferritin düzeyinin ≤2000 mikrogram/L olduğu hastalarda doz uygulaması 10 mg/kg'yi geçmemelidir.

Dozun >10 mg/kg'ye arttırıldığı hastalarda LIC'nin <7 mg Fe/g ka veya serum ferritin düzeyinin ≤2000 mikrogram/L olması durumunda dozun 10 mg/kg veya daha altına azaltılması önerilmektedir.

Vücut demir düzeyi yeterli düzeye indirildikten sonra (LIC <3 mg Fe/g ka veya serum ferritin <300 mikrogram/L) tedavi kesilmelidir ve yeniden tedavi önerilmeyebilir.

Uygulama şekli:

EXJADE, günde 1 defa, aç karnına, yemekten en az 30 dakika önce, tercihen hergün aynı saatte alınmalıdır.

Tabletler, bir bardak (100 – 200 mL) su veya portakal ya da elma suyu içerisinde, ince bir süspansiyon meydana gelinceye kadar karıştırılarak eritilir. Süspansiyon içildikten sonra, bardakta kalabilecek herhangi bir artık, az miktarda su veya meyve suyuyla yeniden süspansiyon haline getirilerek içilmelidir. Tabletler çiğnenmemeli veya tüm olarak yutulmamalıdır. Ürünün karbonatlı içecek veya süt içinde dispersiyonu, sırasıyla köpürme ve yavaş dağılma nedeniyle tavsiye edilmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

EXJADE böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır ve kreatinin klerensi <60 mL/ dakika'nın altında olan hastalarda kontrendikedir.

Karaciğer yetmezliği

EXJADE şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz Bölüm 4.4 ve 5.2). Orta şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh B) hastalar için doz, dikkate değer bir oranda azaltılmalı ve bunu takiben, %50 sınırına kadar progresif bir şekilde arttırılmalıdır ve EXJADE bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonu, bütün hastalarda tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve bundan sonra ayda bir izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Hafif şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh A) hastalar için doz ayarlamasına gerek yoktur.

Pediyatrik popülasyon

23 aylıktan küçük çocuklarda EXJADE'in etkililiği ve güvenliliği saptanamamıştır. Mevcut veri yoktur.

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan 2-17 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda pozoloji önerileri, erişkin hastalardaki gibidir (bkz. Bölüm 4.2). Hastanın tedaviye yanıtını değerlendirmek ve aşırı şelasyon riskini en aza indirmek amacıyla serum ferritin seviyesinin her ay izlenmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Doz hesaplanırken, pediyatrik hastaların vücut ağırlığında zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.

2-5 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda maruziyet yetişkinlere göre daha düşüktür. Bu sebeple bu yaş grubunda yetişkinlerde uygulanması gereken dozdan daha yüksek bir doz gerekebilir. Ancak başlangıç dozu yetişkinler ile aynı olmalıdır ve bireysel doz ayarlaması yapılarak takip edilmelidir.

Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi sendromları olan pediyatrik hastalarda doz 10 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu hastalarda, aylık serum ferritin değerlendirmelerine ek olarak, aşırı şelasyonu önlemek için LIC ve serum ferritinin daha yakından izlenmesi çok önemlidir (bkz. Bölüm 4.4). Serum ferritin ≤800 mikrogram/L olduğunda LIC üç ayda bir izlenmelidir.

Geriyatrik popülasyon

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. Klinik çalışmalarda yaşlı hastaların genç hastalara kıyasla daha yüksek advers reaksiyon (özellikle diyare) sıklığına sahip olduğu görülmüş olup, bu hastalar doz ayarlaması gerektirebilecek advers reaksiyonlar açısından yakından izlenmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Kreatinin klerensi <60 mL/dakika olan hastalarda,
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontraendikedir.
- Hastalıklarının hızlı ilerlemesi nedeniyle şelasyon tedavisinden fayda görmesi beklenmeyen yüksek riskli miyelodisplastik sendrom (MDS) hastaları ve diğer hematolojik ve hematolojik olmayan maligniteleri olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Demir şelasyon tedavisi uygulama kararında, her bir hasta için risk-fayda oranı dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Böbrek yetmezliği, potansiyel olarak ölümcül gastrointestinal hemorajiler ve ölümler gibi olaylar miyelodisplastik sendromlu (MDS) hastalarda ve yaşlı hastalarda EXJADE kullanan genç hastalara göre daha sık görülmüştür. Bu olaylar belirtilen hasta gruplarında genç hastalara kıyasla daha sık görüldüğünden, EXJADE ile nedensel bir bağlantı kurmak zordur. Şelasyon tedavisine başlamadan önce bu hastalar için risk-fayda oranı dikkatle değerlendirilmelidir. MDS kılavuzlarına göre demir şelatör tedavisi yalnızca MDS riski nispeten düşük ve yaşam beklentisi 1 yıldan fazla olan düzenli transfüzyon gerektiren hastalarda önerilmektedir.

EXJADE, konjenital glukuronidasyon bozukluğu olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Böbrek bozuklukları

Klinik çalışmalar sırasında EXJADE ile tedavi edilen bazı hastalarda serum kreatininde doza bağımlı artışlar gözlenmiştir. Böyle bir klinik çalışmada, EXJADE alan hastaların %38'inde ve deferoksamin alan hastaların %14'ünde ardışık iki ölçümde >%33 serum kreatinin artışı kaydedilmiştir. EXJADE'nin pazarlama sonrası kullanımı sırasında bazıları ölümle sonuçlanan akut böbrek yetmezliği vakaları (diyaliz gerektirenler dahil) bildirilmiştir.

Ölüm vakalarında EXJADE ile böbrek yetmezliği arasında bir bağlantı olduğu tamamen göz ardı edilemese de ölümcül sonuç, muhtemelen bu ağır hastaların altta yatan hastalıklarının bir

sonucudur. Ölümcül olmayan vakaların çoğunda tedavinin bırakılmasını takiben böbrek fonksiyonlarında iyileşme olması, akut böbrek yetmezliğinde EXJADE'nin bir rolü olduğunu göstermektedir.

Tedaviye başlamadan önce serum kreatinin ve/veya kreatinin klirensinin iki kez değerlendirilmesi önerilir. Tedaviye başlandıktan veya tedavi değiştirildikten sonraki ilk ayda serum kreatin haftalık olarak ve sonrasında aylık olarak izlenmelidir. Proteinüri testleri, aylık olarak yapılmalıdır. Önceden böbrek rahatsızlığı mevcut olan hastalar ve böbrek fonksiyonlarını baskılayabilecek tıbbi ürünler alan hastalar komplikasyon açısından artmış risk altında olabilir.

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda renal tübülopati vakaları meydana gelmiştir. Bu hastaların çoğunluğu beta-talasemili ve serum ferritin düzeyleri <1500 mikrogram/L olan çocuk ve ergenlerdir.

Renal tübüler fonksiyon belirteçlerinin düzeylerinde anormallikler ortaya çıkarsa ve/veya klinik olarak belirtilirse doz azaltımı veya tedaviye ara verilmesi düşünülebilir.

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda renal tübüler nekroz vakaları meydana gelmiştir.

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası metabolik asidoz raporları alınmıştır. Bu hastaların çoğunda böbrek yetmezliği, renal tübülopati (Fanconi sendromu), ishal veya asit-baz dengesizliğinin bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur. Bu hasta gruplarında klinik olarak endike ise asit-baz dengesi izlenmelidir. Metabolik asidoz gelişen hastalarda EXJADE tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

İshal veya kusması olan hastalarda yeterli hidrasyonun sağlanmasına dikkat edilmelidir.

Yetişkin hastalarda, iki ardışık ölçümde serum kreatininde tedavi öncesi iki ölçümün ortalamasının >%33 üzerinde ilerleyici olmayan bir artış görülürse ve başka nedenlere bağlanamazsa EXJADE dozu 10 mg/kg azaltılabilir.

Klinik çalışmalarda, kreatinin artışlarına bağlı olarak bu tür doz ayarlamalarının hastaların %11'inde gerekli olduğu belirtilmiştir. Doz azaltılması gereken hastaların çoğunda serum kreatinin düzeyi başlangıç düzeyine dönmemiştir. Doz azaltımı yapılan hastaların %60'ında serum kreatinin >%33 oranında yüksek kalmış ve daha fazla yükselmemiştir.

Serum kreatinindeki artış ilerleyici ise EXJADE tedavisi kesilmelidir. Serum kreatinin >%33 oranından fazla yükselirse veya kreatinin klirensinin yaşa uygun normal aralığın altına düşmesi durumunda da EXJADE tedavisi kesilmelidir. Tedavinin yeniden başlatılması bireysel klinik duruma göre belirlenir.

Çocuklarda serum kreatinin iki ardışık ölçümde yaşa uygun normal üst sınırın üzerine çıkarsa doz 10 mg/kg azaltılmalıdır.

Karaciğer bozuklukları

EXJADE, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda önerilmemektedir.

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyonu testi sonuçlarında yükselmeler gözlenmiştir. EXJADE tedavisi, sadece başlangıç karaciğer transaminaz düzeyleri normalin üst sınırının 5 katına kadar olan hastalarda başlatılmıştır. Deferasiroksun farmakokinetiği bu transaminaz düzeylerinden etkilenmemiştir. Deferasiroks esas olarak glukuronidasyon yoluyla elimine edilir ve oksidatif sitokrom P450 enzimleri tarafından minimal düzeyde (yaklaşık %8) metabolize edilir (bkz. Bölüm 5.2).

Klinik çalışmalarda yaygın olmayan (%0,3), hepatiti düşündüren, normalin üst sınırının 10 katından fazla transaminaz yükselmesi vakaları gözlenmiştir. Pazarlama sonrası bazıları ölümcül olan karaciğer yetmezliği vakaları raporlanmıştır. Başlıca çocuklar olmak üzere deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda şiddetli formlarda hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinç değişiklikleri ile ilişkili vakalar meydana gelebilir. EXJADE tedavisi sırasında zihinsel durumda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopati düşünülmesi ve amonyak düzeylerinin ölçülmesi önerilir. Sıvı kaybı (ishal veya kusma gibi) yaşayan hastalarda, özellikle akut hastalığı olan çocuklarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır. Karaciğer yetmezliği vakalarının çoğu, önceden mevcut karaciğer rahatsızlıkları (siroz ve Hepatit C dahil) ve çoklu organ yetmezliği dahil olmak üzere önemli komorbiditeleri olan hastalarda görülmüştür. Karaciğer yetmezliğinde etken ya da ağırlaştırıcı bir faktör olarak EXJADE'nin rolü göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.8).

Serum transaminazlar-ı, bilirubin ve alkalin fosfatazın tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve ardından ayda bir kontrol edilmesi önerilmektedir. Serum transaminaz düzeylerinde başka sebepler ile ilişkilendirilemeyen kalıcı ve progresif yükselme olduğu takdirde, EXJADE tedavisine ara verilmelidir. Karaciğer testindeki anormalliklerin sebebi açıklığa kavuşturulduktan ya da değerler normal düzeylere döndükten sonra, tedaviye daha düşük bir dozda dikkatle tekrar başlanması, ardından dozun aşamalı olarak yükseltilmesi düşünülebilir.

Tablo 1 Güvenlilik izlemi önerilerinin özeti

Test	Takip Sıklığı
Serum kreatinin	Tedaviden önce iki kez. Tedavinin ilk ayında, Doz değişikliği (formülasyon değişikliği dahil) yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Kreatinin klerensi, ve/veya plazma sistatin C	Tedaviden önce, Tedavinin ilk ayında, Doz değişikliği (formülasyon değişikliği dahil) yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Proteinüri	Tedaviden önce, Daha sonra her ay
Renal tübüler fonksiyon ile ilgili diğer testler (diyabetik olmayanlarda glikozüri ve serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat seviyesinin düşmesi, fosfatüri, aminoasidüri	Gerekli olduğunda.
Serum transaminazlar-ı, bilirubin, alkalin fosfataz.	Tedaviden önce, Tedavinin ilk ayında her 2 haftada bir,

	Sonrasında ayda bir defa.
İşitme ve görme ile ilgili testler.	Tedaviden önce, Sonrasında yılda bir defa.
Kilo, boy ve cinsel gelişim.	Tedaviden önce, Pediyatrik hastalarda yılda bir defa.

Gastrointestinal bozukluklar

EXJADE ile tedavi sırasında gastrointestinal irritasyon oluşabilir. Deferasiroks alan çocuklar ve adölesanlar dahil olmak üzere, hastalarda üst gastrointestinal ülserasyon ve hemoraji bildirilmiştir. Nadir de olsa, özellikle ileri hematolojik maligniteleri ve/veya düşük trombosit sayıları olan yaşlı hastalarda ölümcül gastrointestinal kanama vakaları bildirilmiştir. Bazı hastalarda çoklu ülserler gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Hekimler ve hastalar, EXJADE tedavisi sırasında gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirtileri konusunda dikkatli olmalıdır. Gastrointestinal ülserasyon veya hemoraji durumunda, EXJADE tedavisi kesilmeli ve değerlendirme sonrasında uygun tedavi derhal başlatılmalıdır. Gastrointestinal perforasyon ile komplike olan ülserler bildirilmiştir (ölümcül vakalar dahil).

Belgelenmiş altta yatan safra yolu bozuklukları olan ve olmayan hastalarda şiddetli akut pankreatit vakaları gözlenmiştir.

EXJADE'ui NSAİİ'lar, kortikosteroidler veya oral bifosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen maddelerle kombinasyon halinde kullanan hastalarda, antikoagülan alan hastalarda ve trombosit sayısı 50.000/mm^3'ün (50 x 10^9/L) altında olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Deri rahatsızlıkları

Stevens Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil, hayati risk taşıyabilecek ya da ölümcül olabilecek şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir. Hastalar, şiddetli deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve yakından izlenmelidir. Bir SCAR'dan şüphe edilmesi durumunda EXJADE derhal bırakılmalı ve tekrar başlatılmamalıdır.

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda nadir eritema multiforme vakaları bildirilmiştir.

EXJADE tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Hafif ve orta şiddetteki döküntüler için döküntü genellikle kendiliğinden düzeldiğinden EXJADE'ye doz ayarlaması yapılmadan devam edilebilir. Şiddetli bir döküntü tedaviye ara verilmesini gerektirebilir. Döküntüler düzeldikten sonra EXJADE tedavisi daha düşük bir dozda yeniden başlatılabilir ve bunu kademeli doz artırımı izleyebilir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

EXJADE kullanan hastalarda vakaların çoğunda tedavinin ilk ayında meydana gelen ciddi aşırı duyarlılık (anafilaksi ve anjiyoödem gibi) reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Eğer bu tür reaksiyonlar meydana gelirse EXJADE tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir. Anaflaktik şok riski nedeniyle, aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamış olan hastalarda deferasiroksa tekrar başlanmamalıdır.

Görme ve işitme

EXJADE tedavisi sırasında işitme (işitme duyusunun azalması) ve göz (lens opasiteleri) bozukluklarının gelişebildiği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). EXJADE tedavisine başlanmadan önce bu nedenle, işitme testleri ve fundoskopi dahil görme testlerinin yapılması ve daha sonra da düzenli aralıklarla (her 12 ayda bir) tekrarlanması önerilir. Bu test sonuçlarında bozukluk görülürse, dozun azaltılması veya tedavinin durdurulması düşünülebilir.

Kan bozuklukları

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası sitopeni raporları (hem spontan hem de klinik çalışmalardan) alınmıştır (bkz. Bölüm 4.8). Bu hastaların çoğunda potansiyel olarak kemik iliği yetmezliği ile ilişkili önceden var olan hematolojik bozukluklar mevcuttur. Bu atakların EXJADE tedavisi ile ilişkisi belirsizdir. Bu tür hematolojik bozuklukların standart klinik yönetimine uygun şekilde düzenli olarak periferik kan sayımları yapılmalıdır. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda EXJADE tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir. Sitopeninin nedeni aydınlatıldıktan ve EXJADE ile ilişkisi yeterli kesinlikte ekarte edildikten sonra EXJADE ile tedavinin yeniden başlatılması düşünülebilir.

Genel önlemler

Diğer demir şelatör tedavilerinde olduğu gibi, düşük demir yüküne sahip veya serum ferritin düzeyleri çok az yükselmiş hastalara uygun olmayacak kadar yüksek dozlar verildiğinde EXJADE ile toksisite riski artabilir.

Hastanın tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesi ve aşırı şelasyondan kaçınılması amacıyla serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi önerilir. Yüksek dozda tedavinin uygulandığı dönemlerde ve serum ferritin düzeyleri hedef aralığa yakın olduğunda doz azaltımı veya böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının ve serum ferritin düzeylerinin yakından izlenmesi önerilmektedir. Aşırı şelasyonu önlemek için doz azaltılması düşünülebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Genel bir önlem olarak, çocuk hastalarda vücut ağırlığı ve boy uzaması düzenli aralıklarla (her 12 ayda bir) izlenmelidir. EXJADE klinik çalışmalarda 5 yıl boyunca takip edilen çocuklarda büyüme gecikmesi ile ilişkilendirilmemiştir.

Şelatör tedavisi almayan hastalara kıyasla orak hücre krizlerinin sıklığı hakkında veri mevcut değildir.

Exjade aşırı alüminyum yükü olan hastalarda çalışılmamıştır ve bu endikasyonda kullanılmamalıdır.

EXJADE, doktor dikkatli bir risk-yarar değerlendirmesinin ardından bunun gerekli olduğunu düşünmediği sürece diğer demir şelatörleri ile birlikte kullanılmamalıdır. EXJADE ve diğer şelatörlerin kombinasyonu ile tedavi edilen hastalar için artmış bir advers etki riski mevcut verilere dayanarak göz ardı edilemez.

Tabletler laktoz içerir (her miligram deferasiroks için 1,1 mg laktoz). Nadir görülen kalıtsal galaktoz intoleransı, total laktaz eksikliği veya glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu sorunları olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

EXJADE, dağılabilir tablet başına 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum içerir, yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

EXJADE ve alüminyum içeren antiasitlerin birlikte uygulanması, sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Deferasiroks alüminyuma demirden daha düşük bir afiniteye sahip olmasına rağmen, EXJADE tabletlerin alımı ile alüminyum içeren antiasitlerin alımı arasında 2 saatlik bir aralık olmalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada EXJADE ve midazolamın (bir CYP3A4 substratı) birlikte uygulanması, midazolam maruziyetinde %17 azalma ile sonuçlanmıştır. Bu etki, klinik ortamda daha belirgin olabilir. Bu nedenle deferasiroks ile CYP3A4 tarafından metabolize edilen maddeler (örn. siklosporin, simvastatin, hormonal kontraseptifler) kombine edilirken etkililikte olası bir azalma nedeniyle dikkatli olunmalıdır.

Kolestiramin ile reabsorpsiyon inhibe edildiğinde deferasiroks maruziyeti %45 oranında azalır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada EXJADE (30 mg/kg'lık tekrarlanan doz) ve CYP2C8 substratı repaglinidin (0,5 mg'lık tek doz) birlikte uygulanması, repaglinid EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla %131 (%90 GA: %103-%164) ve %62 (%90 GA: %42-%84) artışa neden olmuştur. EXJADE ve repaglinid birlikte uygulandığında, glukoz düzeyleri yakından izlenmelidir. EXJADE, paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde yapılan bir çalışmada EXJADE (30 mg/kg/günlük tekrarlanan doz) ve CYP1A2 substratı teofilinin (120 mg'lık tek doz) birlikte uygulanması teofilin EAA'sında %84'lük bir artışla sonuçlanmıştır (%90 GA: %73-%95). EXJADE ve teofilin birlikte uygulandığında, teofilin düzeyleri izlenmeli ve teofilin dozunun azaltılması düşünülmelidir. EXJADE ve diğer CYP1A2 substratları arasında etkileşimler mümkündür.

Enzim indükleyicileri

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada EXJADE (30 mg/kg'lık tek doz) ve güçlü bir UDP-glukuronosiltransferaz (UGT) indükleyicisi olan rifampisinin (600 mg/günlük tekrarlanan doz) birlikte uygulanması deferasiroks maruziyetinde %44'lük bir azalmayla sonuçlanmıştır (%90 GA: %37-%51). Bu nedenle, EXJADE'in güçlü UGT indükleyicileri (örn. rifampisin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) ile birlikte uygulanması EXJADE'nin etkililiğini azaltabilir ve terapötik yanıta bağlı olarak EXJADE dozunda bir artış düşünülmelidir.

Diğer etkileşimler

EXJADE ve galyum kontrast maddeleri arasındaki etkileşimler, incelenmemiştir. Galyum-67 görüntülemesinin sonuçlarının, galyum-67'nin şelasyonu nedeniyle demir şelatörü deferoksamin tarafından bozulduğu bilinmektedir. EXJADE tedavisine galyum-67 sintigrafisinden en az 5 gün önce ara verilmesi önerilir.

EXJADE ve digoksin arasında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

EXJADE ve C vitamininin birlikte uygulanması sistematik olarak incelenmemiştir.

EXJADE'in NSAİİ'ler, kortikosteroidler veya oral bifosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli bilinen tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması ve antikoagülan alan hastalarda uygulanması gastrointestinal irritasyon riskini artırabilir (bkz. Bölüm 4.4).

EXJADE'in diğer tıbbi ürünler üzerindeki etkisi

Busulfan ile etkileşim

Literatür raporlarına göre deferasiroks ve busulfanın birlikte uygulanması busulfan maruziyetinde (EAA) artışa neden olmuştur. EAA artışı %40 ile %150 arasındadır. Etkileşim mekanizması belirsizdir. Deferasiroks ile busulfan birlikte uygulandığında dikkatli olunmalı ve busulfan kan konsantrasyonları izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Etkileşim açısından özel popülasyonlara ilişkin veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim açısından pediyatrik popülasyona ilişkin veri bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

EXJADE, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5). Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların, EXJADE kullandıkları sırada ek veya alternatif hormonal olmayan bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda deferasiroks kullanımına ilişkin kontrollü klinik çalışmalar yapılmamıştır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar maternal toksik dozlarda bazı üreme toksisitesi varlığını göstermiştir. Bu nedenle EXJADE'in kesinlikle gerekli olmadıkça gebelik sırasında kullanılmaması önerilir.

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deferasiroksun hızla ve büyük ölçüde anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Doğan yavrular üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Deferasiroksun insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. EXJADE kullanan annelerin, bebeklerini emzirerek beslemeleri önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsanlar için doğurganlık verisi mevcut değildir. Potansiyel üreme toksisitesi sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Deferasiroks teratojenik değildir, ancak demir yüklü olmayan anneler için şiddetli düzeyde toksik olan yüksek dozlarda sıçanlarda iskelet varyasyonları ve ölü doğum sıklığında artışa neden olmuştur. Deferasiroksun fertilite veya üreme fonksiyonu üzerinde başka bir etkisi olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bu ürünün araç veya makine kullanma yeteneği üzerindeki etkilerine ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Yaygın olmayan bir advers reaksiyon olan sersemlik hali deneyimleyen hastalar, araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

EXJADE ile uzun süreli tedavi sırasında yetişkinlerde ve çocuklarda en sık bildirilen yan etkiler, hastaların yaklaşık %26'sında gastrointestinal rahatsızlıklar (özellikle bulantı, kusma, ishal veya karın ağrısı) ve hastaların yaklaşık %7'sinde deri döküntüsü olmuştur. Bu reaksiyonlar doza bağlıdır, çoğunlukla hafif ila orta şiddette, genellikle geçicidir ve genellikle EXJADE tedavisi devam etse bile düzelir. Serum kreatininde hafif, ilerleyici olmayan, çoğunlukla normal aralıkta artışlar hastaların yaklaşık %36'sında görülmüştür. Bunlar doza bağımlıdır, genellikle kendiliğinden düzelir ve bazen doz azaltılarak hafifletilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Hastaların yaklaşık %2'sinde karaciğer transaminazlarında yükselmeler gözlenmiştir. Bu yükselmeler doza bağımlı değildir ve bu hastaların çoğunda EXJADE ile tedaviden önce transaminazlar zaten yüksektir. Hepatiti düşündüren normalin üst sınırının 10 katından fazla transaminaz yükselmeleri yaygın değildir (%0,3). EXJADE ile pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği raporları alınmıştır. Karaciğer yetmezliği vakalarının çoğu karaciğer sirozu ve çoklu

organ yetmezliği dahil olmak üzere önemli komorbiditeleri olan hastaları içermiş ve bazı vakalarda ölümcül sonuçlar bildirilmiştir.

Diğer demir şelatörlerinde olduğu gibi, EXJADE tedavisi sırasında da yaygın olmayan yüksek frekans işitme kaybı ve lens opasiteleri (erken katarakt) raporları alınmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

5 yıllık gözlemsel bir çalışmada transfüzyonel aşırı demir yükü olan 2 ila <6 yaş arası (kayıt sırasında) 267 çocuk deferasiroks ile tedavi edilmiştir. Advers olaylar (AO'lar) veya laboratuvar anomalileri ile ilgili daha önce bilinmeyen hiçbir güvenlilik bulgusu gözlenmemiştir. Çalışma ilacıyla ilişkisi olduğundan şüphelenilen ve en sık gözlenen advers olaylar şunlardır: ALT/GPT artışı (%21,1), AST/GOT artışı (%11,9), kusma (%5,4), deri döküntüsü (%5), serum kreatinin artışı (%3,8), karın ağrısı (%3,1) ve ishal (%1,9).

Klinik çalışmalarda, EXJADE tedavisinden sonra aşağıda listelenen advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek ≥1/10.000 ila <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Klinik çalışmalardaki yan etkiler

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Katarakt, makülopati

Seyrek: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Sağırlık

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal, kabızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, karında şişkinlik, hazımsızlık

Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji, gastrik ülser (çoklu ülserler dahil), duodenal ülser, gastrit, laringeal ağrı, akut pankreatit

Seyrek: Özofajit

Hepato-bilier hastalıkları

Yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan: Hepatit, kolelityazis

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Pigmentasyon bozukluğu

Seyrek: Eritema multiforme, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Proteinüri, serum kreatininde artış (>Normalin üst sınırı (NÜS) fakat <2x NÜS)

Yaygın olmayan: Renal tübüler bozukluk (Fanconi sendromu)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

Spontan olarak bildirilen advers etkiler gönüllü olarak bildirilir ve bu nedenle sıklığı veya tedavi ile nedensel ilişkiyi kesin olarak belirlemek her zaman mümkün değildir.

Pazarlama sonrası advers etkiler

Kan ve lenf sistemi hastalıklar

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda nötropeni, trombositopeni, pansitopeni ve ağır anemi dahil olmak üzere pazarlama sonrası sitopeni raporları (hem spontan hem de klinik çalışmalardan) alınmıştır. Bu hastaların çoğunda, sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili önceden mevcut hematolojik bozukluklar vardır (bkz. Bölüm 4.4). Bu olayların EXJADE tedavisi ile ilişkisi belirsizdir.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyonlar, anjiyoödem, ürtiker dahil).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda, çoğunlukla böbrek bozukluğu, renal tübülopati (Fanconi sendromu) veya ishali olan hastalarda metabolik asidoz vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Gastrointestinal hastalıkları

Gastrointestinal perforasyon.

Hepato-bilier sistem hastalıkları

Karaciğer yetmezliği.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Stevens-Johnson sendromu, aşırı duyarlılık vasküliti, ürtiker, kellik, toksik epidermal nekroliz.

Böbrek ve idrar hastalıkları

Renal tübüler nekroz.

Tübülointerstisyel nefritin yanı sıra, bazıları ölümle sonuçlanan akut böbrek yetmezliği vakaları tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda renal tübülopati vakaları meydana gelmiştir. Bu hastaların çoğunluğu beta-talasemili ve serum ferritin düzeyleri <1500 mikrogram/L olan çocuk ve ergenlerdir.

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

Sağlıklı gönüllülerde 40 mg/kg'a kadar olan tek dozlar iyi tolere edilmiştir.

Akut doz aşımının erken belirtileri; abdominal ağrı, ishal, mide bulantısı ve kusma gibi sindirim sistemi etkileridir. Tedaviye ara verildikten sonra iyileşen karaciğer enzimi ve kreatinin artışı vakaları dahil olmak üzere karaciğer ve böbrek bozuklukları bildirilmiştir. Yanlışlıkla uygulanmış tek bir 90 mg/kg doz, Fanconi sendromuna neden olmuş ve bu durum tedaviden sonra düzelmiştir.

Deferosiroks için spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımı tedavisine yönelik standart prosedürler (örn. kusma indüksiyonu veya gastrik lavaj) ve tıbbi olarak gerekli oldukça semptomatik tedavi uygulanabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer tüm tedavi ürünler, demir şelatörü ajanları

ATC kodu: V03AC03

Etki mekanizması:

Deferasiroks, oral yoldan etkili, demir (III) selektivitesi yüksek bir şelatördür. Demiri 2:1 oranında yüksek afinite ile bağlayan tridentat bir liganddır.

Farmakodinamik etkiler:

Deferasiroks, demirin safra yoluyla atılımını teşvik eder. Deferasiroks ayrıca alüminyum için daha düşük bir afiniteye ve çinko ve bakır için çok daha düşük bir afiniteye sahiptir.

EXJADE, beta-talasemi, orak hücreli anemi, miyelodisplastik sendrom veya Diamond-Blackfan sendromu gibi altta yatan çeşitli hastalıklarla ilişkili transfüzyonel hemosideroz hastalarında benzer sonuçlar vermiştir.

Klinik etkililik:

Beta-talasemisi olan ve sık sık kan transfüzyonu uygulanan erişkin ve pediyatrik hastalarda günde 20 ve 30 mg/kg deferasiroks suda dağılabilen tabletin bir yıl boyunca kullanılması; vücuttaki total demiri işaret eden göstergelerde azalma sağlamış; karaciğerdeki demir konsantrasyonunu sırasıyla ortalama -0,4 ve -8,9 mg Fe/gram karaciğer dokusu (biyopsi kuru ağırlığı) azaltmış ve serum ferritin düzeylerinin ortalama olarak sırasıyla -36 ve -926 mikrogram/L azalmasına neden olmuştur. Demir atılımı:demir alımı oranı sırasıyla 1,02 (net demir dengesi) ve 1,67 (net demir atılımı) olmuştur. Serum ferritindeki eğilimler tedaviye yanıtı izlemek için kullanılabilir.

Çalışmanın başlangıcında aşırı demir yükü (yüksek karaciğer demiri) ve normal kardiyak fonksiyonu olan hastalarda (kardiyak siderozisi olan 114 hasta) kalpteki demir konsantrasyonları (MRT T_2'de ölçülen) 1 yıllık tedaviden sonra azalmış ve EXJADE ile 3 yıllık tedavi süresince sürekli olarak düşmüştür.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi ve aşırı demir yükü olan hastalarda, EXJADE ile bir yıl boyunca 10 mg/kg/gün dozunda tedavi, ortalama karaciğer demir konsantrasyonlarında başlangıca göre 3,80 mg Fe/g kuru ağırlık (LIC) azalmaya yol açarken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,38 mg Fe/g kuru ağırlık artış gözlenmiştir. Buna ek olarak, ortalama serum ferritininde 222 mikrogram/L'lik bir azalma gözlenmiştir.

MDS'li (düşük risk/orta-1 risk) ve transfüzyonel aşırı demir yükü olan 225 hastada plasebo kontrollü, randomize bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu hastaların 149'u deferasiroks ile tedavi edilirken 76'sı plasebo almıştır. Çalışma bulguları (tehlike oranı 0,64 (%95 GA: 0,42; 0,96)) deferasiroksun olaysız sağkalım (EFS) üzerinde olumlu bir etkisi olduğunu düşündürmektedir. (EFS, ölüm, kalp fonksiyonlarının bozulması, dekompanse kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatış, karaciğer yetmezliği, karaciğer sirozu veya akut lösemiye ilerleme gibi olayların hangisinin önce gerçekleştiğine bağlı olarak tanımlanan bir bileşik sonlanım noktasıdır.)

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Oral deferasiroksun emiliminden sonra, maksimal plazma konsantrasyonlarına ulaşması için geçen süre ortanca değeri (t_{maks}) 1,5-4 saat arasındadır. EXJADE tabletlerden deferasiroksun mutlak biyoyararlanımı (EAA) %73,5±12,8'dir. Total maruz kalım (EAA), yüksek miktarda yağ içeren (içerdiği kalorinin % 50'sinden fazlası yağlardan gelen) bir kahvaltıyla birlikte alındığında yaklaşık ikiye katlanmış; standart bir kahvaltıyla birlikte alındığında yaklaşık % 50 artmıştır. Yağ içeriği normal veya fazla olan yemeklerden 30 dakika önce alınması, deferasiroks biyoyararlanımının (EAA) orta derecede (yaklaşık % 13-25) artmasıyla sonuçlanmıştır. Tabletlerin portakal suyu veya elma suyunda dağıtılmasından sonra deferasiroksa toplam maruziyet (EAA), suda dağıtıldıktan sonraki maruziyete eşdeğer olmuştur (sırasıyla %103 ve %90 nispi EAA oranları).

Dağılım:

Deferasiroks, neredeyse tamamen serum albüminine olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda (% 99) bağlanır; deferasiroksun dağılım hacmi küçük olup erişkinlerde yaklaşık 14 litredir.

Biyotransformasyon:

Deferasiroksun ana metabolizma yolağı glukuronidasyon ve ardından safra ile atılımdır. Deferasiroks ağırlıklı olarak UGT1A1 ve daha az ölçüde UGT1A3 tarafından glukuronidasyona uğrar. CYP450 ile katalize edilen (oksidatif) metabolizması ise önemsizdir. Glukuronidlerin bağırsakta dekonjugasyonu ve ardından yeniden emilimi (enterohepatik dolaşım) muhtemeldir. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, deferasiroksun tek doz uygulanmasından sonra kolestiramin verilmesi, deferasiroks maruziyetinde (EAA) %45 azalmaya neden olmuştur.

Eliminasyon:

Deferasiroks ve metabolitleri esas olarak dışkı yoluyla atılır (%84'ü). Deferasiroks ve metabolitlerinin böbreklerden atılımı minimaldir (%8'i, %6'sı hidroksile deferasiroks olarak). Terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 8 ila 16 saat arasındadır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Deferasiroksun farmakokinetiği dozla orantılı değildir.

Kararlı durumda deferasiroksun C_{maks} and $EAA_{0-24saat}$ değerleri dozla yaklaşık olarak doğrusal şekilde artar.

Çoğul dozları izleyen birikim faktörü, 1,3-2,3'tür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Ergenlerin (12 - ≤ 17 yaş) ve çocukların (2 - <12 yaş) tek ve çoklu dozlardan sonra deferasiroksa maruziyetinin erişkinlerdekinden düşük olduğu bulunmuştur. Altı yaşından küçük çocuklardaki maruziyet, erişkinlerdekinden % 50 kadar daha azdır.

Cinsiyet:

Deferasiroksun görünür klirensinde kadınlar ve erkekler arasında klinik olarak anlamlı bir fark yoktur.

Geriyatrik popülasyon:

Deferasiroksun yaşlı (65 veya daha ileri yaşta) hastalardaki farmakokinetiği incelenmemiştir.

Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

Deferasiroksun farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Deferasiroksun ortalama EAA değeri, normal karaciğer fonksiyonuna sahip 6 gönüllüye kıyasla hafif karaciğer bozukluğu (Child-Pugh A) olan gönüllülerde %16 ve orta şiddette karaciğer bozukluğu (Child-Pugh B) olan gönüllülerde %76 daha yüksek bulunmuştur.

Deferasiroksun ortalama C_{maks} değeri hafif ila orta şiddette karaciğer bozukluğu olan gönüllülerde normal karaciğer fonksiyonuna sahip gönüllülere göre %22 daha yüksek bulunmuştur. Şiddetli karaciğer bozukluğunun (Child-Pugh C) etkisi sadece bir gönüllüde değerlendirilmiştir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Uzun dönem toksisite (tekrarlanan doz toksisitesi)

Uzun süreli tedaviden ana bulgular nefrotoksisite, safra kanalı değişiklikleri ve lens opasitesidir (katarakt). Bulgular yenidoğan ve juvenil hayvanlarda benzerdir.

Mutajenite

In vitro genotoksisite testleri ya negatif (Ames testi, kromozomal anomali testi) ya da pozitiftir (V79 taraması).

Karsinojenite

Deferasiroks ölümcül dozlarda, demir yüklenmemiş sıçanlarda kemik iliğinde in vivo mikronükleus oluşumuna neden olmuştur. Ancak, önceden demir yüklenmiş sıçanların karaciğer veya kemik iliğinde böyle bir sitotoksik etki gözlenmemiştir. Deferasiroks 2 yıllık bir çalışmada sıçanlara ve 6 aylık bir çalışmada p53+/- heterozigot farelere uygulandığında karsinojenik bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi

Üreme toksisitesi potansiyeli sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Deferasiroks teratojenik etki göstermemiş ancak demir yüklü olmayan gebe sıçanlara ciddi şekilde toksik olan yüksek dozlarda uygulandığında iskelet varyasyonlarının ve ölü doğumların artmasına neden olmuştur. Deferasiroks, fertilite veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklı)

Krospovidon

Mikrokristal sellüloz

Povidon (K30)

Sodyum lauril sülfat

Kolloidal silikon dioksit

Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Ürünün karbonatlı içeceklerde ve sütün içinde eritilmesi, köpüklenmeye ve yavaş dağılmasına neden olabileceği için önerilmemektedir.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Nemden korumak için orijinal ambalajında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PE/PVDC, alüminyum blisterler

28 suda dağılabilen tablet.

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 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

122/08

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 05.03.2007

Ruhsat yenileme tarihi : 01.12.2015

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ