

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik 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 Maddeler

Laktoz monohidrat 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.

3. 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 (α -talasemi intermedia, β -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 $\mu\text{g/l}$ olması) tedavisinde endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu $< 3\text{mg/g}$ kuru ağırlık veya serum ferritin < 300 $\mu\text{g/l}$ 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 izleme 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.

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] olan 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 miligram/kilogramlık 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 güvenilirlik 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 2,500 µg/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 için 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.

Başlangıç dozu:

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

Doz ayarlamaları:

Serum ferritin düzeyinin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir. Hastanın LIC değeri ≥ 7 mg Fe/g ka ise veya serum ferritin düzeyi sürekli $>2,000$ mikrogram/l ise ve azalma eğilimi göstermiyorsa ve de hasta bu ilacı iyi tolere ediyorsa, tedavinin her 3 ila 6 ayda 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 $\leq 2,000$ 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 $\leq 2,000$ 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 hepatik bozukluğu olan gönüllülerde yapılan bir klinik çalışmada araştırılmıştır. Orta şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh B) hastalar için başlangıç dozu yaklaşık % 50 oranında azaltılmalıdır ve EXJADE bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. EXJADE şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve bölüm 5.2 Farmakokinetik özellikler). Karaciğer fonksiyonu, bütün hastalarda tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve bundan sonra ayda bir izlenmelidir (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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. Doz hesaplanırken, pediyatrik hastaların vücut ağırlığında zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.

2-5 yaş aralığındaki pediatrik 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 pediatrik hastalarda doz 10 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu hastalarda, aylık serum ferritin değerlendirmelerine ek olarak, aşırı şelasyonu önlemek için LIC ve serum ferritin daha yakından izlenmesi çok önemlidir. 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,
- Diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonların güvenliliği saptanmamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda,
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda, kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- EXJADE renal yetmezlik dahil olmak üzere renal bozukluğa; hepatik yetmezlik dahil olmak üzere hepatik bozukluğa ve gastrointestinal kanamaya neden olabilir.
- Böbrek fonksiyonu:

EXJADE sadece başlangıç serum kreatinin değeri, yaşa uygun olarak normal aralık dahilinde olan hastalarda incelenmiştir.

Klinik çalışmalar sırasında hastaların yaklaşık %36'sında serum kreatinin düzeyinde arka arkaya 2 ve daha fazla kez \geq %33'ün üzerinde, bazı durumlarda normal aralığın üst sınırının üzerine çıkan artışlar meydana gelmiştir. Bunların doza bağımlı olduğu görülmüştür. Serum kreatinin artışı olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde değerler, doz ayarlaması ile birlikte $< %33$ düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik grupta serum kreatinin artışı her zaman dozun azaltılması ya da kesilmesine yanıt vermemiştir. EXJADE'in pazarlama sonrası kullanımı sırasında akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). Böbrek fonksiyonunda bozulma, pazarlama sonrası olgularının bazılarında, geçici ya da kalıcı diyaliz gerektiren böbrek yetmezliğine neden olmuştur.

Serum kreatinin düzeylerindeki artışın nedenleri açıklığa kavuşturulmamıştır. Bu nedenle, eşzamanlı olarak böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan ya da yüksek dozda EXJADE ve/veya düşük oranlarda transfüzyon almakta olan hastalar (erişkin bir hasta için < 7 ml/kg/ay eritrosit süspansiyonu ya da < 2 ünite/ay) için özel dikkat gösterilmelidir. EXJADE suda dağılılabilen tablet formülasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda, 30 mg/kg'ın üzerine doz yükseltme sonrasında renal

advers olaylarda artış gözlenmemiş olmakla birlikte, 30 mg/kg'ın üzerindeki EXJADE dozları ile birlikte renal advers olaylar riskinde artış olasılık dışı bırakılmamaktadır. Tedaviye başlanmadan önce serum kreatinin için iki defa değerlendirme yapılması önerilmektedir. Serum kreatinin, kreatinin klerensi (erişkinlerde Cockcroft-Gault veya MDRD formülü ve pediyatriklerde Schwartz formülü ile hesaplanan) ve/veya plazma sistatin C düzeyleri, EXJADE ile tedaviye başlamadan önce, tedavi başlatıldıktan veya modifiye edildikten sonraki ilk bir ayda haftada bir, ardından ayda bir izlenmelidir. Önceden mevcut böbrek hastalıkları olan hastalar ve böbrek fonksiyonunu baskılayan tıbbi ürünler almakta olan hastalar, komplikasyonlar açısından daha yüksek risk altında olabilirler. Diyare ya da kusma gelişen hastalarda yeterli hidrasyonun sürdürülmesine dikkat edilmelidir.

EXJADE ile tedavi sırasında meydana gelen metabolik asidoza ilişkin pazarlama sonrası raporlar alınmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülopati (Fanconi sendromu) veya diyare ya da asit baz dengesi bozukluğunun bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur. Asit-baz dengesi bu popülasyonlarda klinik açıdan endike olduğu şekilde izlenmelidir. Metabolik asidoz gelişen hastalarda EXJADE tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Erişkin hastalarda, arka arkaya iki vizitte serum kreatinin düzeyinde, tedavi öncesi ölçümlerin ortalamasından $> \%33$ oranında bir artış meydana gelirse ve tahmini kreatinin klerensi, normal aralığın alt sınırının altına düşerse (< 90 ml/dk) ve bunlar başka nedenlere bağlanamaz ise, kullandığı günlük doz 10 mg/kg düşürülebilir. Pediyatrik hastalarda, arka arkaya iki vizitte tahmini kreatinin klerensi, normal aralığın alt sınırının altına düşerse (< 90 ml/dk) ve/veya serum kreatinin düzeyleri, yaşa uygun üst sınırının üzerine yükselirse, doz 10 mg/kg düşürülebilir.

Doz düşürüldükten sonra erişkin ve pediyatrik hastalarda serum kreatinin düzeyinde, tedavi öncesi ölçümlerin ortalamasından $> \%33$ oranında bir artış gözlenmeye devam ediyorsa ve/veya hesaplanan kreatinin klerensi, normal aralığın altına düşerse, tedaviye ara verilmelidir. Birey bazında klinik şartlara bağlı olarak tedaviye yeniden başlanabilir.

Proteinüri testleri ayda bir yapılmalıdır. Gereklik bazında renal tübül fonksiyonun ek göstergeleri (örn., diyabeti olmayan hastalarda glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum ve ürat düzeyleri, fosfatüri, aminoasidüri) de izlenebilir. Tübül göstergelerin düzeylerinde anormallikler olduğu takdirde ve/veya klinik durumun gerektirmesi halinde dozun azaltılması ya da tedaviye ara verilmesi düşünülebilir. Renal tubulopati temelde, EXJADE ile tedavi edilen beta-talasemili çocuklarda ve ergenlerde görülmüştür.

Dozun azaltılmasına ya da tedaviye ara verilmesine rağmen serum kreatinin düzeylerinde önemli artış devam ediyorsa ve ayrıca böbrek fonksiyonunun başka bir göstergesinde (örn., proteinüri, Fanconi Sendromu) inatçı anormallik varsa hasta bir böbrek hastalıkları uzmanına sevk edilmelidir ve ek uzmanlık alanlarınca incelemeler (böbrek biyopsisi) de düşünülebilir.

- Karaciğer fonksiyonu:

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyonu testi sonuçlarında yükselmeler gözlenmiştir. EXJADE ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölüme

sonuçlanan pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliği olgularının çoğu, önceden mevcut karaciğer sirozu dahil önemli morbiditesi olan hastalarda görülmüştür. Bununla birlikte, katkı faktörü ya da kötüleştirici faktör olarak EXJADE'in rolü dışlanamaz (bkz. bölüm 4.8).

Serum transaminazlar, bilirubin ve alkalın fosfatazın tedavi başlatılmadan önce, ilk ay süresince 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.

EXJADE, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Child-Pugh Sınıfı C) (bkz. bölüm 5.2)

Aşırı demir yükünü uzaklaştırma kararı beklenen klinik fayda ve şelasyon tedavisinin risklerine göre bireysel bazda alınmalıdır (bkz., bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Yüksek advers reaksiyon (özellikle diyare) sıklığı nedeniyle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili çocuklarda veriler kısıtlıdır. Sonuç olarak, EXJADE tedavisi pediatrik popülasyonda yan etkileri tespit etmek ve demir yükünü takip etmek üzere yakından izlenmelidir. Ayrıca, transfüzyona bağımlı olmayan talasemili yoğun aşırı demir yükü olan çocukları EXJADE ile tedavi etmeden önce hekim bu tip hastalarda uzun vadeli maruziyetin sonuçlarının halihazırda bilinmediğinin bilincinde olmalıdır.

Güvenlilik Takibi İçin Öneriler

Test	Takip Sıklığı
Serum kreatinin	Tedaviden önce iki kez. Tedavinin ilk ayında, Doz veya formülasyon değişikliği yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Kreatinin klerensi, ve/veya plazma sistatin C	Tedaviden önce, Tedavinin ilk ayında, Doz veya formülasyon değişikliği yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Proteinüri	Tedaviden önce, Aylık
Renal tubular fonksiyonu ile ilgili diğer testler (diyabetik olmayanlarda glikozüri, ve serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat seviyesinin düşmesi, fosfatüri aminoasidüri)	Gerekli olduğunda.
Serum transaminazlar, bilirubin, alkalın 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, Pediatrik hastalarda yılda bir defa.

Hepatik:

Beklenen yaşam süresi kısa olan hastalarda (örn., yüksek risk miyelodisplastik sendromlar), özellikle komorbiditelerin advers olaylar riskini artırabileceği durumlarda, EXJADE'in faydaları sınırlı olabilir ve riskler daha ağır basabilir. Bu nedenle bu hastalarda EXJADE önerilmemektedir. Advers reaksiyonların (özellikle diyare) yüksek sıklığı nedeniyle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Gastrointestinal rahatsızlıklar:

EXJADE tedavisi sırasında çocuklar ve adolesanlar dahil olmak üzere hastalarda gastrointestinal (GI) kanama ve üst GI sistem ülserleri bildirilmiştir. Sindirim sistemi perforasyonu ile sonuçlanan ülserler hakkında raporlar bulunmaktadır. Özellikle, ilerlemiş hematolojik maligniteleri ve/veya düşük trombosit sayımları olan yaşlı hastalarda olmak üzere, ölümcül GI hemorajileri de bildirilmiştir. Bazı hastalarda çoklu ülser görülmüştür (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler). Hekimler ve hastalar EXJADE tedavisi sırasında GI ülserasyon ve hemoraji belirti ve semptomları açısından dikkatli olmalı ve ciddi bir GI advers olaydan şüphelenildiği takdirde derhal ilave tetkik ve tedaviye başlamalıdır.

NSAİ'ler, kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde EXJADE kullanan hastalarda ve trombosit sayımı $<50 \times 10^9/L$ olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Deri rahatsızlıkları :

EXJADE tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Döküntüler çoğu durumda kendiliğinden kaybolur. Tedavinin durdurulmasını gerektiren daha şiddetli deri döküntüleri

gelişen hastalarda tedaviye deri döküntüleri kaybolduktan sonra daha düşük dozda olmak üzere tekrar başlanabilir ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılabilir. Şiddetli vakalarda tedaviye yeniden başlanırken, kısa bir süre oral steroid tedavisi de kullanılabilir.

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. Bir SCAR'dan şüphe edilmesi durumunda EXJADE derhal bırakılmalı ve tekrar başlatılmamalıdır. Reçete edilirken hastalara şiddetli deri reaksiyonlarının belirtileri ve semptomları hakkında bilgi verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

EXJADE tedavisi sırasında nadir eritema multiforme vakaları rapor edilmiştir.

EXJADE tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Hafif-orta şiddetteki deri döküntüleri gelişen hastalarda EXJADE tedavisine, bu döküntülerin çoğu zaman kendiliğinden yok olması nedeniyle, doz ayarlaması yapılmaksızın devam edilebilir. Tedavinin durdurulmasını gerektiren daha şiddetli deri döküntüleri gelişen hastalarda ise tedaviye deri döküntüleri kaybolduktan sonra daha düşük dozda olmak üzere tekrar başlanabilir ve doz daha sonra yavaş yavaş artırılabilir. Şiddetli vakalarda tedaviye yeniden başlanırken, kısa bir süre oral steroid tedavisi de kullanılabilir.

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 İstenmeyen etkiler). Eğer reaksiyonlar şiddetli ise EXJADE tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir. Anafilaktik şok riski nedeniyle, aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamış olan hastalarda deferasiroksa tekrar başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Görme ve işitme:

EXJADE tedavisi sırasında işitme (işitme duyusunun azalması) ve göz (lens opasiteleri) bozukluklarının gelişebildiği bildirilmiştir (bkz Bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). 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 lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni (veya bu sitopenilerin ağırlaşması) ve ağırlaşmış anemi rapor edilmiştir. Bu hastaların çoğunda daha önceden, sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili hematolojik bozuklukların olduğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bununla birlikte, katkıda bulunan ya da alevlendirici rolü göz ardı edilemez. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda EXJADE tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Dikkate alınacak diğer unsurlar:

Hastanın tedaviye verdiği cevabın değerlendirilmesi amacıyla serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi önerilir (bkz bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Bu düzeyler sürekli olarak <500 mikrogram/L (kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinde) ya da <300

mikrogram/L (transfüzyona bağı olmayan talasemi semptomlarında) bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünölmelidir.

Serum kreatinin, serum ferritin ve serum transaminazlar ile ilgili yapılan test sonuçları kaydedilmeli ve düzenli olarak değörlendirilmelidir.

Klinik çalışmalarda 5 yaşa kadar takip edilen çocuklarda, EXJADE kullanımı büyüme gecikmesi ile ilişkili bulunmamıştır. Ancak pediyatrik hastaların boyu ve vücut ağırlığı, genel bir ihtiyat önlemi olarak düzenli aralıklarla (her 12 ayda bir) izlenmelidir.

Kardiyak disfonksiyonu, aşırı demir yüklenmesinde bilinen bir komplikasyondur. Aşırı demir yüklenmesi olan hastaların EXJADE ile uzun dönem tedavisi süresince kardiyak fonksiyon izlenmelidir.

Laktoz içeriğı:

Tabletler, laktoz (her miligram deferasiroks için 1.1 mg) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliğı ya da glikoz-galaktoz malabsorpsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

EXJADE'in diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonlarının güvenliliğı saptanmamıştır. Bu nedenle diğer demir şelatör tedavileri ile kombine edilmemelidir.

Gıda ile etkileşim:

Besinlerle birlikte alınması, deferasiroks biyoyararlanım oranını değışebilen derecelerde artırmıştır. Bu nedenle EXJADE, aç karnına ve yemekten en az 30 dakika önce, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır (bkz bölüm 4.2, Pozoloji ve uygulama şekli).

EXJADE'in sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar:

Enterohepatik geri döngünün derecesini saptama amaçlı mekanistik bir çalışmada kolestimamin, deferasiroks maruziyetini önemli ölçüde azaltmıştır.

Deferasiroks metabolizasyonu UGT enzimlerine bağıdır. Sağılıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada deferasiroks (30 mg/kg tek doz suda dağılabilen tablet formölasyonu) ve güçlü UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) indükleyicisi rifampisin (600 mg/gün tekrarlı doz) eşzamanlı uygulanması, deferasiroks maruziyetinde %44'lük bir azalmaya (%90 GA: %37 - %51) yol açmıştır . Bu nedenle, EXJADE'in güçlü UGT indükleyicilerle birlikte uygulanması (örn., rifampisin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir), EXJADE etkililiğinde bir azalmaya yol açabilir. Hastanın serum ferritin düzeyi beraber kullanım sırasında ve sonrasında izlenmelidir ve gerektiğı takdirde EXJADE dozunda ayarlama yapılmalıdır.

CYP3A4 tarafından metabolize edilen midazolam ve diğer ajanlar ile etkileşimi:

Sağılıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, deferasiroks suda dağılabilen tablet formölasyonu ile midazolamın (bir CYP3A4 substratı) eş zamanlı uygulaması midazolam maruziyetini %17 (90% GA: 8% - 26%) azaltmıştır. Klinikte bu etki daha belirgin olabilir. Bu nedenle, etkililikteki olası bir düşüşe neden olabileceğinden, deferasiroks CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen maddeler ile (örneğin; siklosporin, simvastatin, hormonal doğum kontrol hapları, bepridil, ergotamin) kombinasyon halinde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

CYP2C8 tarafından metabolize edilen repaglinid ve diğer ajanlar ile etkileşim:

Bir sağlıklı gönüllü çalışmasında, orta güçte bir CYP2C8 inhibitörü olarak deferasiroksun (günlük 30 mg/kg, süspanse olabilen tablet formülasyonu) bir CYP2C8 substratı olan, 0.5 mg'lık tek doz olarak verilen repaglinid ile birlikte uygulanması repaglinidin AUC ve C_{max} değerlerini sırasıyla yaklaşık 2.3 kat (%90 GA [2.03 2.63]) ve 1.6 kat (%90 EAA 81.42 1.84)) artırmıştır. Repaglinid için 0.5 mg'dan yüksek dozajlar ile etkileşim belirlenmediğinden deferasiroksun repaglinid ile eşzamanlı kullanımından kaçınılmalıdır. Kombinasyon gerekli olursa, dikkatli klinik takip ve kan glukozu takibi yürütülmelidir (bkz., bölüm 4.4). Deferasiroks ve paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasında bir etkileşim göz ardı edilemez.

CYP1A2 tarafından metabolize edilen teofilin ve diğer ajanlarla etkileşim:

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, eşzamanlı EXJADE (30 mg/kg/gün tekrarlı doz) ve CYP1A2 substratı teofilin (120 mg tekli doz) uygulaması, teofilin EAA değerinde %84'lük bir artışa yol açmıştır (%90 GA: %73 ila %95 arasında). Tek doz C_{maks} değeri etkilenmemiştir; fakat kronik doz uygulaması ile birlikte teofilin C_{maks} değerinde bir artış beklenmektedir. EXJADE ve teofilin eşzamanlı olarak kullanıldığında teofilin konsantrasyonu takibi ve olası teofilin doz azaltımı düşünülmelidir. EXJADE ve diğer CYP1A2 substratları arasında bir etkileşim olasılığı bulunmaktadır. Ağırlıklı olarak CYP1A2 tarafından metabolize olan ve dar terapötik indekse sahip maddeler için (örn., klozapin, tizanidin), teofilin ile aynı öneriler geçerlidir.

Diğer bilgiler:

EXJADE ve alüminyum içeren antasitlerin birlikte kullanılması ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Deferasiroksun alüminyum affinitesi demir affinitesinden daha düşük olmasına rağmen EXJADE alüminyum içeren antasit preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır. NSAİİ'ler, kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde EXJADE kullanan hastalarda gastrointestinal toksisite riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

EXJADE'in antikoagülanlar ile eşzamanlı uygulanması da gastrointestinal kanama riskini yükseltebilir. Deferasiroks, bu maddeler ile kombine edildiğinde yakın klinik izlem gerekmektedir.

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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

EXJADE, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri).

Gebelik dönemi

Önlem olarak EXJADE gebelerde, açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır.

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

Laktasyon dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deferasiroksun hızlı ve yoğun biçimde sütle atıldığını göstermektedir. Doğan yavrular üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir. Deferasiroksun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. EXJADE kullanan annelerin, bebeklerini emzirerek beslemeleri önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Hayvanlarda, dişi ve erkek fertilitesi üzerinde advers etki bulunmamıştır. İnsanlar için veri mevcut değildir (Bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EXJADE'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ender görülen bir advers etki olarak baş dönmesi bildiren hastalar araç veya makine kullanırken ihtiyatlı olmalıdır (bkz bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler).

4.8 İstenmeyen etkiler

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %26 kadarında gelişen ve daha çok bulantı, kusma, ishal veya karın ağrısı şeklinde olan gastrointestinal hastalıklarla, hastaların yaklaşık %7'sinde görülen deri döküntüsü, uzun süreli EXJADE tedavisi sırasında erişkin ve pediatrik hastalarda en fazla bildirilen advers reaksiyonlardır. Diyare 2 ila 5 yaşındaki pediatrik hastalarda ve yaşlılarda daha yaygındır. Doza bağlı olan bu reaksiyonlar, hemen her zaman için hafif-orta şiddettedir ve bunların neredeyse tümü, tedaviye devam edilse bile ortadan kaybolmaktadır.

Klinik çalışmalar sırasında hastaların yaklaşık %36'sında serum kreatininde doza bağımlı değişiklikler meydana gelmiş olmakla birlikte değerlerin çoğu normal aralıkta kalmıştır. Tedavinin ilk yılında beta talasemi ve aşırı demir yüklenmesi olan hem pediatrik hem de erişkin hastalarda ortalama kreatinin klirensinde azalmalar görülmüştür; fakat tedavinin sonraki yıllarında bu değerde ek değerşiklikler olmadığı yönünde kanıt mevcuttur. Karaciğer transaminazlarında yükselmeler bildirilmiştir. Renal ve hepatik parametreler için güvenilirlik izlemi programları önerilir. İşitsel (duyma yetisinde azalma) ve görsel (lens opasiteleri) bozukluklar yaygın olmayan sıklıkta görülür ve yine yıllık muayeneler önerilir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

EXJADE kullanımı ile Stevens Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) dahil şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Klinik çalışmalarda, EXJADE tedavisinden sonra aşağdaki Tablo 1'de listelenen advers ilaç reaksiyonları bildirilmiştir.

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).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Pansitopeni, trombositopeni, aneminin kötüleşmesi, nötropeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödem dahil)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik asidoz

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete, uyku bozukluğu

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Katarakt, makülopati

Seyrek: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Sağırılık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Laringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: İshal, kabızlık, bulantı, kusma, karın ağrısı, karında gerginlik, dispepsi

Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji, gastrik ülser (çoklu ülserler dahil), duodenal ülser, gastrit

Seyrek: Özofajit

Bilinmiyor: Gastrointestinal perforasyon, akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan: Hepatit, kolelityazis

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Pigmentasyon bozukluğu

Seyrek: Eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS)

Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu, hipersensitif vaskülit, ürtiker, alopesi, eritema multiforme, toksik epidermal nekroliz (TEN)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Renal tübular bozukluk (Edinsel Fanconi sendromu), glikozüri

Bilinmiyor: Akut renal bozukluk, tübülointerstisyel nefrit, nefrolitiazis, renal tübüler nekroz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

Safrataşı ve safrayla ilgili hastalıklar hastaların yaklaşık %2'sinde rapor edilmiştir. Karaciğer transaminazlarının yükselmesi hastaların % 2'sinde bir advers etki olarak rapor edilmiştir. Hepatit düşündüren, üst normal sınırdan 10 kat daha yüksek transaminaz yükselmeleri, (% 0.3) nadirdir. Pazarlama sonrası deneyimlerde özellikle önceden var olan karaciğer sirozlu hastalarda EXJADE ile bazen ölümcül seviyede olan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası metabolik asidoz raporları alınmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülopati (Fanconi sendromu) veya diyare ya da asit baz dengesi bozukluğunun bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur. Safra ile ilgili altta yatan durumların dokümanite edilmediği ciddi akut pankreatit vakaları gözlenmiştir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, EXJADE ile tedavi edilen hastalarda yüksek frekans işitme kaybı ve merceksi opasiteler (erken katarakt) nadir olarak gözlenmektedir.

Transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesinde kreatinin klirensi

Beş yıla varan sürelerle sahip iki randomize ve dört açık etiketli çalışmada deferasiroks ile tedavi edilen transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan 2.102 erişkin ve pediatrik beta talasemi hastasının retrospektif bir meta analizinde, tedavinin ilk bir yılında erişkin hastalarda %13.2 (%95 GA: %14.4 ila %12.1; n=935) ve pediatrik hastalarda %9.9'luk (%95 GA: %11.1 ila %8.6; n=1,142) ortalama kreatinin klirensi azalmaları gözlenmiştir. Beş yıla kadar takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klirensinde başka azalma gözlenmemiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları olan hastalarda klinik çalışma

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yüklenmesi olan hastalarda 1 yıllık bir çalışmada (10 mg/kg/gün dozunda suda dağılılabilen tabletler), ishal (%9.1), döküntü (%9.1) ve bulantı (%7.3) çalışma ilacı ile ilişkili en sık advers olaylar olmuştur. Anormal serum kreatinin ve kreatinin klirens değerleri hastaların sırasıyla %5.5 ve %1.8'sinde bildirilmiştir. Karaciğer transaminazlarında başlangıcın 2 katından ve normalin üst sınırının 5 katından daha fazla yükselmeler hastaların %1.8'sinde bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

İki klinik çalışmada, deferasiroks ile 5 yıla kadar tedavi edilen pediatrik hastaların büyümesi ve cinsel gelişimi etkilenmemiştir (bkz., bölüm 4.4).

2-5 yaş arasındaki pediatrik hastalarda yetişkinlerden daha fazla diyare bildirilmiştir. EXJADE ile tedavi edilen beta talasemili çocuklarda ve adolesanlarda renal tübülopati bildirilmiştir. Pazarlama sonrası raporlarda, çocuklarda yüksek oranda Fanconi Sendromu kaynaklı metabolik asidoz vakaları meydana gelmiştir.

Başta çocuklar ve adolesanlar olmak üzere akut pankreatit bildirilmiştir.

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

Aşırı doz (birkaç hafta süresince reçete edilen dozun 2-3 misli) vakaları bildirilmiştir. Bir vakada, doz aşımı dozun kesilmesini takiben uzun vadeli sonuçlar olmaksızın iyileşen subklinik hepatite yol açmıştır. Aşırı demir yüklü talasemi hastalarında 80 mg/kg'lık tek dozlar iyi tolere edilmiş ve yalnızca hafif bulantıya ve ishale neden olmuştur.

Bulantı, kusma, baş ağrısı ve ishal, doz aşımının akut belirtileri olabilir. Doz aşımında tedavi olarak hasta kusturulabilir veya hastanın midesi yıkanabilir ve semptomatik tedavi uygulanır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Demir şelatörü,
ATC kodu: V03AC03

Etki mekanizması:

Deferasiroks, oral yoldan etkili, demir (III) selektivitesi yüksek bir şelatördür. Demire 2:1 oranında yüksek affiniteyle bağlanan, tridentat bir ligand kimliğini taşıyan deferasiroks, vücuttaki demirin, öncelikle dışkı yoluyla vücuttan uzaklaştırılmasını artırır. Çinko ve bakır affinitesi düşük olan deferasiroks, bu metallerin kandaki düzeylerinin düşük değerlerde sabit kalmasına neden olmaz

Farmakodinamik etkiler:

Aşırı demir yükü olan, erişkin talasemi hastalarında demir dengesi ile ilgili bir metabolizma çalışmasında; günde 10, 20 ve 40 mg/kg EXJADE; kilo başına vücuttan günde sırasıyla 0.119, 0.329 ve 0.445 mg demir uzaklaştırılmasını sağlamıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik:

Deferasiroks, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklemesi olan 411 erişkin (yaş \geq 16) ve 292 pediyatrik (2 ila <16 yaş arası) hastalarda araştırılmıştır. Pediyatrik hastalardan 52'si 2 ila 5 yaş arasındadır. Bu hastalar, beta-talasemi, orak hücreli anemi ve diğer doğuştan ya da edinsel anemiler (myelodisplastik sendromlar, Diamond-Blackfan sendromu, aplastik anemi ve ender görülen diğer anemiler) nedeniyle transfüzyon uygulanan hastalardır.

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. Aynı dozlardaki vücuttan atılan demir: vücuda giren demir oranlarının sırasıyla 1.02 ve 1.67 olması, sırasıyla net demir dengesinin ve vücuttan demir uzaklaştırılmasının sağlandığını göstermiştir. Deferasiroks , daha başka anemileri olan, demir yükü mevcut hastalarda da benzer terapötik yanıtlar sağlamıştır. Günde 10 mg/kg deferasiroks suda dağılabilen tabletin 1 yıl boyunca kullanılması, seyrek olarak transfüzyon uygulanan veya değişim (exchange) transfüzyonu uygulanan hastalarda net demir

dengesini sağlayacak dozlardır. Serum ferritin düzeylerinin her ay ölçülmesi, karaciğerdeki demir konsantrasyonu değişikliklerini yansıtmış ve serum ferritin düzeylerinin, tedaviye alınan yanıtın izlenmesinde kullanılabileceğini göstermiştir. Kalbinde demir birikimi (MRI T2* <20 ms) olan hastalarda EXJADE tedavisinin, 3 yıllık gözlem döneminde T2* değerlerindeki progresif iyileşmelerle de kanıtlandığı gibi kalpteki demiri uzaklaştırdığı gösterilmiştir. Kalbinde demir birikimi olmayan hastalarda EXJADE'in, devam eden anlamlı transfüzyon maruziyetine rağmen 1 yıllık gözlem döneminde kalpte klinik açıdan anlamlı demir birikimini önlediği (T2*'nin >20 ms'de tutulması) gösterilmiştir.

Beta-talasemisi olan ve transfüzyona bağlı aşırı demir yükü meydana gelen 586 hastada yapılan pivotal karşılaştırmalı çalışmanın ilk analizi, toplam hasta popülasyonu analizinde deferasiroks suda dağılabilen tabletlerin deferoksamin ile eşit etkinliğe sahip olduğunu göstermemiştir. Bu çalışmaya ilişkin post-hoc analize göre, karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g ka olan ve deferasiroks suda dağılabilen tablet (20 ve 30 mg/kg) ya da deferoksamin (35 ila ≥ 50 mg/kg) ile tedavi edilen hasta alt grubunda eşit etkinlik kriterleri elde edilmiştir. Ancak karaciğer demir konsantrasyonu <7 mg Fe/ka olan ve deferasiroks suda dağılabilen tabletin (5 ve 10 mg/kg) ya da deferoksamin (20 ila 35 mg/kg) ile tedavi edilen hastalarda, iki şelatöre ilişkin doz uygulamasındaki dengesizlikten dolayı eşit etkinlik gösterilmemiştir. Bu dengesizlik deferoksamin kullanan hastaların, protokolde belirtilen dozdan daha yüksek olması koşuluyla çalışma öncesi dozlarına devam etmelerine izin verilmesinden kaynaklanmıştır. Bu pivotal çalışmaya 6 yaşın altında elli altı hasta katılmış ve bunlardan 28'i deferasiroks suda dağılabilen tablet kullanmıştır.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalara göre, deferasiroks suda dağılabilen tablet 2:1 doz oranında kullanıldığında (yani, deferoksamin dozunun yarısı kadar EXJADE dozu) deferoksamin kadar etkin olabilmektedir.

Ayrıca, karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g ka olan, çeşitli nadir anemiler veya orak hücre hastalığının görüldüğü hastalarda 20 ve 30 mg/kg'a kadar deferasiroks suda dağılabilen tablet ile karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritinde, beta-talasemili hastalarda gözlenen benzer bir azalmaya yol açmıştır.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yükü olan hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmada iki farklı deferasiroks rejimi (5 ve 10 mg/kg/günlük başlangıç dozu, her bir kolda 55 hasta) ve denk plasebonun (56 hasta) etkililiği karşılaştırılmıştır. Çalışmaya 145 yetişkin ve 21 pediatrik hasta kaydedilmiştir. Birincil etkililik parametresi karaciğer demir konsantrasyonunda (LIC) 12 aylık tedaviden sonra başlangıça göre meydana gelen değişikliktir. İkincil etkililik parametrelerinden biri başlangıç ve dördüncü çeyrek arasında serum ferritinindeki değişikliktir. 10 mg/kg/günlük başlangıç dozunda, deferasiroks suda dağılabilen tablet toplam vücut demiri belirteçlerinde azalmalara yol açmıştır. Ortalamada karaciğer demir konsantrasyonu deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 3.80 mg Fe/g ka azalmış ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0.38 mg Fe/g ka artmıştır ($p < 0.001$). Ortalamada, serum ferritini deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 222.0 $\mu\text{g/l}$ azalırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 $\mu\text{g/l}$ artırmıştır ($p < 0.001$).

Deferasiroks suda dağılabilen tablet ile plaseboyu karşılaştırmak üzere, transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklenmesi olan hastalarda randomize, çift kör,

plasebo kontrollü bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaya ≥ 10 yaşındaki hastalar alınmış ve 5 mg/kg/gün deferasiroks EXJADE veya 10 mg/kg/gün deferasiroks EXJADE veya eşdeğer plasebo almak üzere 2:1:2:1 oranında randomizasyon yapılmıştır.

Hastaların transfüzyondan bağımsız oldukları, çalışma başlangıcından önceki 6 ay boyunca kan transfüzyonlarına izin verilmemesiyle ve çalışma sırasında düzenli bir transfüzyon programına katılımın planlanması durumunda hastaların çalışmadan çıkarılmalarıyla doğrulanmıştır. Taramada serum ferritininin >300 mikrogram/L (birbirinden en az 14 gün arayla iki ardışık değer) olmasıyla ve taramada R2 MRI ile ölçülen LIC'nin ≥ 5 mg Fe/g ka olmasıyla demir aşırı yüklenmesi tanısı konulmuştur. HbS-varyantları olan veya klinik durumu flebotomiye olanak veren hastalar dışında, transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları bulunan tüm hastalara çalışmaya katılım izni verilmiştir.

Toplam 166 hasta randomize edilmiştir. Demografik özellikler iyi dengelenmiştir. Esas altta yatan hastalık; 95 hastada (%57.2) beta-talasemi intermedia ve 49 hastada (%29.5) HbE beta-talasemi olmuştur. Başlangıçtan 52. haftaya kadar karaciğer demir konsantrasyonundaki değişim şeklindeki birincil sonlanım noktası, plaseboya kıyasla istatistiksel anlamlı şekilde her iki deferasiroks suda dağılabilen tablet tedavi grubu yararına olmuştur (Tablo 5). Ayrıca, 10 mg/kg/gün dozu yararına deferasiroks suda dağılabilen tablet için istatistiksel anlamlı bir doz etkisi gözlenmiştir.

Tablo 5 Birincil etkinlik analizi – Başlangıç ile 52. Hafta arasında karaciğer demir konsantrasyonundaki (mg Fe/g ka) mutlak değişimin eş değişken analizi (Tam Analiz Grubu)

	Deferasiroks 5 mg/kg/gün (N=55)	Deferasiroks 10 mg/kg/gün (N=55)	Plasebo (N=56)
Başlangıca göre değişim			
Değerlendirmeye uygun hastaların sayısı	51	54	54
En düşük kareler ortalaması	-1.95	-3.80	0.38
Standart hata	0.500	0.484	0.486
%95 güven aralığı	-2.94, -0.96	-4.76, -2.85	-0.59, 1.34
Deferasiroks-Plasebo farkı			
En düşük kareler ortalaması	-2.33	-4.18	-
Standart hata	0.700	0.687	-
%95 güven aralığı (1)	-3.89, -0.76	-5.71, -2.64	-
p-değeri (2)	0.001	<0.001	-
10 mg/kg Deferasiroks- 5 mg/kg Deferasiroks farkı			
En düşük kareler ortalaması	-	-1.85	-
Standart hata	-	0.695	-
%95 güven aralığı	-	-3.22, -0.48	-
p-değeri (3)	-	0.009	-

Değerler, tedavinin faktör olarak ve başlangıçtaki LIC'nin eş değişken olarak kullanıldığı, başlangıç ile 52. Hafta arasında LIC'deki değişime ilişkin bir ANCOVA modelinden hesaplanmıştır.

(1) Dunnett ayarlaması kullanılarak iki yönlü simültane güven aralıkları

(2) LIC'deki ortalama azalmanın, plaseboya göre deferasiroks uygulanırken daha fazla olmadığı hipotezini test eden Dunnett ayarlaması olan tek yönlü p-değeri. Kritik alfa düzeyi: 0.025

(3) LIC'deki değişimin, iki deferasiroks grubunda aynı olduğu hipotezini test eden iki yönlü p-değeri. Kritik alfa düzeyi: 0.05

52. Haftada LIC değeri mevcut değilse, başlangıç sonrası elde edilen son LIC ileri taşınmıştır.

Bu analize yalnızca hem başlangıç LIC değeri, hem de başlangıç sonrasında en az bir LIC değeri olan hastalar dahil edilmiştir.

Birincil etkinlik sonucu, net bir doz-yanıt etkisi olduğunu gösteren ek analizlerle desteklenmiştir; bu etki, 5 mg/kg/gün deferasiroks grubuna kıyasla 10 mg/kg/gün deferasiroks grubunda ≥ 3 mg Fe/g ka LIC azalması olan hastaların daha yüksek oranda olmasıyla gösterilmiştir (sırasıyla %32.7'ye karşı %56.4). Buna ek olarak, 5 mg/kg/gün deferasiroks grubuna (%25.5) kıyasla 10 mg/kg/gün deferasiroks grubunda (%49.15) yaklaşık iki kat daha fazla hastada başlangıç ile 52. hafta arasında LIC'nin ≥ 30 azaldığı bildirilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deferasiroks, bir demir şelatörüdür. Deferasiroks, beyaz ila hafif sarımsı renkte tozdur. Molekül ağırlığı 373.4'tür.

Emilim:

Oral deferasiroksun emiliminden sonra, maksimal plazma konsantrasyonlarına ulaşması için geçen süre ortanca değeri (t_{maks}) 1.5-4—saat arasındadır. EXJADE tabletlerindeki deferasiroksun mutlak biyoyararlanım (EAA) oranı, intravenöz dozdakinin %70'i kadardır. 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.

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 yoluğı ardından safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılacağı glukuronidasyondur. Bu metabolizma sonucu meydana gelen glukuronidatların barsakta dekonjugasyonu ve tekrar emilimi (enterohepatik dolaşım) olasıdır. Deferasiroksun ana metabolik yolak glukuronidasyonu, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (dozun yaklaşık %8'i) gözükmektedir. Hidroksiüre, deferasiroks metabolizmasını *in vitro* inhibe etmez. Deferasiroks enterohepatik döngüye uğrar. Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek deferasiroks dozundan sonra, kolestimamin uygulanması deferasiroks maruziyetinde (EAA) % 45 azalma ile sonuçlanmıştır.

Eliminasyon:

Deferasiroks ve metabolitleri vücuttan öncelikle (dozun %84'ü) dışkı yoluyla uzaklaştırılır. Deferasiroksun ve metabolitlerinin böbrekler yoluyla uzaklaştırılan bölümü, azdır (dozun %8'i). Eliminasyon yarılanma-ömrü ($t_{1/2}$) ortalama 8–16 saat arasında değişmektedir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kararlı durum halinde deferasiroksun C_{maks} and $EAA_{0-24saat}$ değerleri dozla yaklaşık olarak lineer bağlantılı 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. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Cinsiyet:

Kadınlarda deferasiroksun görünürdeki klerensi, erkeklere kıyasla %17.5 oranında daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun, klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Geriyatrik popülasyon:

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

Karaciğer / Böbrek yetmezliği:

Deferasiroksun farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Hafif hepatik bozukluğu (Child Pugh A) olan 6 gönüllüde deferasiroksun ortalama AUC değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değere kıyasla % 16 oranında artmışken, orta şiddette hepatik bozukluğu (Child-Pugh B) olan 6 gönüllüde deferasiroksun AUC değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değer kıyasla % 76 oranında artmıştır. Hafif veya orta şiddette hepatik bozukluğu olan gönüllülerde deferasiroksun ortalama C_{maks} değeri normal hepatik fonksiyona sahip gönüllülerde bulunan değere kıyasla % 22 oranında artmıştır. Şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda maruziyet 2.8 kat artmıştır (bkz. bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Normalin üst sınırının 5 katına kadar olan karaciğer transaminaz düzeyleri, deferasiroks farmakokinetiği üzerinde etkili olmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik-öncesi veriler güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksik etki veya karsinojenik potansiyel üzerine yapılan konvansiyonel çalışmaların sonuçları temel alındığında, aşırı demir yükü bulunan hastalarda özel bir tehlike işaret etmemiştir. Başlıca toksik bulgular; böbrek toksisitesi ve lens opasitesidir (katarakt). Yenidoğan ve genç hayvanlarda da benzer bulgularla karşılaşmıştır. Demir toksisitesinin öncelikle; daha önce demir yükü bulunmayan hayvanlardaki demir açığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

In vitro genotoksisite testleri ya negatif (Ames testi, kromozomal anomali testi) ya da pozitifdir (V79 taraması). Deferasiroks ölümcül dozlarda, demir yüklenmemiş sıçanlarda karaciğer olmasa da kemik iliğinde in vivo mikronükleus oluşumuna neden olmuştur. Bu tip etkiler daha önce demir yüklenmiş sıçanlarda gözlenmemiştir. Deferasiroks 2 yıllık bir çalışmada sıçanlara ve 6 aylık bir çalışmada p53+/- heterozigot farelere uygulandığında karsinogenik bulunmamıştır.

Üreme toksisitesi potansiyeli sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Deferasiroks teratojenik etki göstermemiş ama gebe sıçanlara, demir yükü olmayan anne hayvanlarda şiddetle toksik olan yüksek dozlarda verildiğinde; iskelet ile ilgili yapısal varyasyonların sıklığında ve ölü doğan yavru sayısında artışa neden olmuştur. Deferasiroks, fertilitte veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat (sığır kaynaklıdır)
Krospovidon
Mikrokristal sellüloz
Povidon (K30)
Sodyum lauril sülfat
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2 Geçimsizlikler

Ürünün karbonatlı içeceklerde ve sütte eritilmesi, sırasıyla köpüklenmeye neden olacağından veya yavaş eriyeceğinden, önerilmemektedir.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7 RUHSAT SAHİBİ

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