

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik 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

VEXPERDA 90 mg Film Kaplı Tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde

Deferasiroks 90 mg

Yardımcı Maddeler

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Bir tarafında 'NVR' ve diğer tarafında iki çukur eğri çizgi arasında hafif yukarı eğimle '90' kazılı, eşik kesimli kenarlara sahip açık mavi, çentiksiz, oval, bikonveks film kaplı tablet.

3. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VEXPERDA 6 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde, kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinin (transfüzyonel hemosideroz) tedavisinde kullanılır. Bu film kaplı tablet, 2-5 yaş grubunda ise; suda dağılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabildiği hastalarda tercih edilmemelidir.

VEXPERDA 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 mg/g kuru ağırlık veya serum ferritin < 300 $\mu\text{g/l}$ olduğunda tedavi sonlandırılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

VEXPERDA ile tedavi, kronik aşırı demir yüklenmesinin tedavisinde deneyimli hekimler tarafından başlatılmalı ve sürdürülmelidir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi:

VEXPERDA 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.

VEXPERDA film kaplı tabletler, EXJADE suda dağılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir (bkz. bölüm 5.2). Suda dağılabilen tabletlerden film kaplı tabletlere geçiş yapılırken film kaplı tabletlerin dozu, suda dağılabilen tabletlerin dozundan % 30 daha düşük olmalı, en yakın bütün tablete yuvarlanmalıdır.

İki formülasyonun karşılık gelen dozları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 1 Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi için önerilen dozlar

	Film kaplı tabletler	Suda dağılabilen tabletler	Transfüzyonlar	Serum ferritin
Başlangıç dozu	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün	20 ünite eritrosit süspansiyonundan sonra (yaklaşık 100 ml/kg)	ya >1.000 µg/l da
Alternatif başlangıç dozları	21 mg/kg/gün	30 mg/kg/gün	>14 ml/kg/ay eritrosit süspansiyonu (bir erişkin için yaklaşık >4 ünite/ay)	
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	<7 ml/kg/ay of eritrosit süspansiyonu (bir erişkin için yaklaşık <2 ünite/ay)	
Deferoksamin ile iyi kontrol edilen hastalar için	Deferoksamin dozunun üçte biri	Deferoksamin dozunun yarısı		
İzlem				Aylık
Hedef aralık				500-1.000 µg/l
Ayarlama adımları (3-6 ayda bir)	Artış			>2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/gün En fazla 28 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün En fazla 40 mg/kg/gün		
	Azalma			<2.500 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/gün >21 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda	5-10 mg/kg/gün >30 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda		
	- Hedefe ulaşıldığında			500-1.000 µg/l
Maksimum doz	28 mg/kg/gün	40 mg/kg/gün		
Ara verme düşünülür				<500 µg/l

Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesinin VEXPERDA ile tedavisinde önerilen başlangıç dozu 14 mg/kg'dır.

Ayda >14 ml/kg (yetişkin için yaklaşık >4 ünite/ay) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün azaltılması amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 21 mg/kg VEXPERDA kullanılması düşünülebilir.

Ayda <7 ml/kg (yetişkin için yaklaşık <2 ünite/ay) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün aynı düzeyde devam ettirilmesi amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 7 mg/kg VEXPERDA kullanılması düşünülebilir. Hastanın yanıtı izlenmelidir ve yeterli etkililik elde edilmezse dozda bir artış düşünülmelidir (bkz. bölüm 5.1).

Hali hazırda deferoksamin ile iyi kontrol edilen hastalarda, VEXPERDA film kaplı tabletlerin, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri olan bir başlangıç dozu düşünülebilir (örn., haftada 5 gün 40 mg/kg/gün [veya eşdeğeri] deferoksamin kullanan bir hasta, 14 mg/kg/gün VEXPERDA film kaplı tabletler dozuna geçirilebilir). Bunun sonucunda 14 mg/kg vücut ağırlığından daha düşük bir günlük doz elde edildiğinde hastanın yanıtı izlenmelidir ve yeterli etkililik elde edilmezse dozda bir artış göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Doz ayarlamaları:

Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre VEXPERDA film kaplı tablet dozunun gerekirse her 3–6 ayda bir ayarlanması önerilir. Doz ayarlamaları 3,5–7 miligram/kilogramlık basamaklar şeklinde yapılabilir ve hem hastadan alınan terapötik cevap, hem de terapötik hedefler (idame veya demir yükünün azaltılması) göz önünde tutularak gerçekleştirilmelidir. 21 mg/kg'lık dozlarda yeterince kontrol edilemeyen (örneğin serum ferritin düzeyleri sürekli 2.500 mikrogram/l'nin üzerinde olan ve zaman içerisinde düşme eğilimi göstermeyen) hastalarda, 28 mg/kg'a kadar dozlar düşünülebilir. 30 mg/kg üzerindeki dozlarda kullanılan EXJADE suda dağılabilen tablet ile uzun vadeli etkililik ve güvenilirlik verileri henüz kısıtlıdır (doz artımından sonra ortalama 1 yıl izlenen 264 hasta). 21 mg/kg'a varan dozlarda sadece çok az hemosideroz kontrolü elde edilirse, ilave artışa (maksimum 28 mg/kg'a) tatmin edici bir kontrol sağlamayabilir ve alternatif tedavi seçenekleri dikkate alınabilir. 21 mg/kg üzerindeki dozlarda tatmin edici bir kontrol elde edilemezse, bu dozlarda tedavi sürdürülmemeli ve mümkün olduğunda alternatif tedavi seçenekleri düşünülmelidir. 28 mg/kg'dan daha yüksek dozlar, bu düzeydeki dozlarda klinik tecrübeler sınırlı olduğundan önerilmemektedir (bkz. bölüm 5.1).

21 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 3,5 ila 7 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 3,5 ila 7 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.

VEXPERDA film kaplı tabletler, EXJADE suda dağılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir (bkz. bölüm 5.2). Suda dağılabilen tabletlerden film kaplı tabletlere geçiş yapılırken film kaplı tabletlerin dozu, suda dağılabilen tabletlerin dozundan % 30 daha düşük olmalı, en yakın bütün tablete yuvarlanmalıdır.

İki formülasyonun karşılık gelen dozları aşağıdaki tabloda gösterilmektedir.

Tablo 2 Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları için önerilen dozlar

	Film kaplı tabletler	Suda dağılabilen tabletler	Karaciğer demir konsantrasyonu (LIC)*		Serum ferritin
Başlangıç dozu	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	≥ 5 mg Fe/g ka	ya da	>800 µg/l
İzlem					Aylık
Ayarlama adımları (3-6 ayda bir)		Artış	≥ 7 mg Fe/g ka	ya da	>2.000 µg/l
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün	< 7 mg Fe/g ka	ya da	≤ 2.000 µg/l
		Azalma			
	3,5 - 7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			
Maksimum doz	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün			
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün			
		Erişkinler için	değerlendirilmemiştir	ve	≤ 2.000 µg/l
		Pediyatrik hastalar için			
Ara verme			< 3 mg Fe/g ka	ya da	< 300 µg/l
Yeniden tedavi					Önerilmeyebilir

* LIC, aşırı demir yüklenmesi tayini için tercih edilen yöntemdir.

Başlangıç dozu:

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlarının tedavisinde VEXPERDA film kaplı tablet için önerilen başlangıçtaki günlük doz 7 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Doz ayarlamaları:

Serum ferritin 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 ayında 3,5 ila 7 mg/kg'lik doz artışları düşünülmelidir. 14 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 ≤ 2.000 mikrogram/l olduğu hastalarda doz uygulaması 7 mg/kg'yi geçmemelidir.

Dozun >7 mg/kg'ye artırıldığı hastalarda LIC'nin <7 mg Fe/g ka veya serum ferritin düzeyinin ≤ 2.000 mikrogram/l olması durumunda dozun 7 mg/kg veya daha altına azaltılması önerilmektedir.

Tedavinin kesilmesi

Tatmin edici vücut demir düzeyi elde edildikten sonra (LIC <3 mg Fe/g ka veya serum ferritin <300 $\mu\text{g/l}$) tedavinin durdurulması gerekir. Tatmin edici vücut demir düzeyine ulaştıktan sonra tekrar demir birikimi olan hastaların yeniden tedavisi ile ilgili veri mevcut değildir ve bu nedenle yeniden tedavi önerilememektedir.

Uygulama şekli:

Oral kullanım içindir.

Film kaplı tabletler bir bütün halinde bir miktar su ile yutulmalıdır. Tabletleri bir bütün olarak yutamayan hastalar için film kaplı tabletler ezilebilir ve tam doz, yoğurt ya da elma püresi gibi yumuşak kıvamlı ve az yağlı (% 10'un altında yağ oranına sahip) bir yiyecek üzerine serpilerek alınabilir. Bu doz hemen ve tamamen tüketilmelidir ve sonradan kullanılmak üzere bekletilmemelidir.

Film kaplı tabletler günde bir kez, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır ve aç karnına ya da hafif bir öğün ile birlikte alınabilir (bkz. bölüm 4.5 ve bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

VEXPERDA böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır ve kreatinin klerensi <60 ml/dakika'nın altında olan hastalarda kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

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

Pediyatrik popülasyon

23 aylıktan küçük çocuklarda VEXPERDA'nın etkililiği ve güvenliliği saptanamamıştır. Mevcut veri yoktur.

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan 2-17 yaşı aralığındaki pediyatrik hastalarda pozoloji önerileri, erişkin hastalardaki gibidir. Doz hesaplanırken, pediyatrik hastaların vücut ağırlığında zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu film kaplı tablet, 2-5 yaşı grubunda ise, suda dağılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabildeği hastalarda tercih edilmemelidir. 2-5 yaşı aralığındaki pediyatrik hastalarda maruziyet yetişkinlere göre daha düşüktür. Bu sebeple bu yaşı 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 7 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

- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,
- Diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonların güvenliliği saptanmamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda,
- Kreatinin klerensi < 60 mL/dakika olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- VEXPERDA renal yetmezlik dahil olmak üzere renal bozukluğa; hepatik yetmezlik dahil olmak üzere hepatik bozukluğa ve gastrointestinal kanamaya neden olabilir.

- Böbrek fonksiyonu:

VEXPERDA 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 olmadan $<$ % 33 düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik grupta serum kreatinin artışı her zaman dozun azaltılması ya da kesilmesine yanıt vermemiştir. VEXPERDA'nın 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 VEXPERDA 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. Deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu ile yapılan klinik çalışmalarda, 30 mg/kg'ın üzerine doz yükseltme sonrasında renal advers olaylarda artış gözlenmemiş olmakla birlikte, 21 mg/kg'ın üzerindeki VEXPERDA dozları ile birlikte renal advers olaylar riskinde artış olasılık dışı bırakılamamaktadır.

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, VEXPERDA 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.

VEXPERDA 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 uygun olduğu şekilde izlenmelidir. Metabolik asidoz gelişen hastalarda VEXPERDA tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir.

Başlıca çocuklar olmak üzere deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda pazarlama sonrası şiddetli formlarda hiperamonyemik ensefalopati bağlamında bilinç değişiklikleri ile ilişkili tübülopati (Fanconi sendromu gibi) ve böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir. VEXPERDA tedavisi sırasında zihinsel durumda açıklanamayan değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopati düşünülmeli ve amonyak düzeyleri ölçülmelidir.

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 7 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 7 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. Gereklilik bazında renal tübüler fonksiyonun ek göstergeleri (örn., diyabeti olmayan hastalarda glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum ve ürat düzeyleri, fosfatüri, aminoasidüri) de izlenebilir. Tübüler göstergelerin düzeylerinde anormallikler olduğu takdirde ve/veya klinik durumun gerektirmesi halinde dozun azaltılması ya da tedaviye ara verilmesi düşünülebilir. Renal tubulopati temelde, VEXPERDA 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:

VEXPERDA ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyonu testi sonuçlarında yükselmeler gözlenmiştir. VEXPERDA ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği olguları bildirilmiştir. Özellikle çocuklarda olmak üzere deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda, hiperamonyemik ensefalopati bağlamında, bilinç halindeki değişikliklerle bağlantılı ciddi durumlar meydana gelebilir. VEXPERDA tedavisi sırasında zihinsel durumunda beklenmedik değişiklikler gelişen hastalarda hiperamonyemik ensefalopatinin düşünülmesi ve amonyak düzeylerinin ölçülmesi önerilmektedir. Özellikle akut hastalığı olan çocuklarda olmak üzere, hacim tüketici olaylar görülen (örneğin, ishal ya da kusma) hastalarda yeterli hidrasyonun sürdürülmesine dikkat edilmelidir. Karaciğer yetmezliği olgularının çoğu, önceden mevcut karaciğer sirozu dahil önemli morbiditesi olan hastalarda görülmüştür. Bununla birlikte, bu durumlara katkı sağlayan ya da bu durumları şiddetlendiren bir faktör olarak deferasiroksun rolü göz ardı edilemez (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, VEXPERDA 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.

VEXPERDA, şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Child-Pugh Sınıf 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).

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

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili çocuklarda veriler kısıtlıdır. Sonuç olarak, VEXPERDA 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 VEXPERDA 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 ve 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 ve doz değişikliği (formülasyon değişikliği

	dahil) yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta. Sonrasında ayda bir.
Proteinüri	Tedaviden önce. Daha sonra her ay.
Renal tübüler 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.

Beklenen yaşam süresi kısa olan hastalarda (örn., yüksek risk miyelodisplastik sendromlar), özellikle komorbiditelerin advers olaylar riskini artırabileceği durumlarda, VEXPERDA'nın faydaları sınırlı olabilir ve riskler daha ağır basabilir. Bu nedenle bu hastalarda VEXPERDA önerilmemektedir.

Gastrointestinal rahatsızlıklar:

VEXPERDA 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. bölüm 4.8.). Hekimler ve hastalar VEXPERDA 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 VEXPERDA kullanan hastalarda ve trombosit sayımı $<50 \times 10^9/L$ olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Deri rahatsızlıkları:

VEXPERDA 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 VEXPERDA derhal bırakılmalı ve tekrar başlatılmamalıdır. Reçete

edilirken hastalara şiddetli deri reaksiyonlarının belirtileri ve semptomları hakkında bilgi verilmeli ve hastalar yakından izlenmelidir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları:

VEXPERDA 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 gelir ise VEXPERDA tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir. Anafilaktik şok riski nedeniyle, aşırı duyarlılık reaksiyonu yaşamış olan hastalarda deferasiroksa tekrar başlanmamalıdır (bkz. bölüm 4.3).

Görme ve işitme:

VEXPERDA tedavisi sırasında işitme (işitme duyusunun azalması) ve göz (lens opasiteleri) bozukluklarının gelişebildiği bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). VEXPERDA 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:

VEXPERDA 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). Bununla birlikte, katkıda bulunan ya da alevlendirici rolü göz ardı edilemez. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda VEXPERDA 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). Bu düzeyler sürekli olarak <500 mikrogram/L (kan transfüzyonlarına bağlı kronik demir yüklenmesinde) ya da <300 mikrogram/L (transfüzyona bağlı olmayan talasemi semptomlarında) bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir.

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

İki klinik çalışmada, 5 yıla varan sürelerle deferasiroks ile tedavi edilen pediatrik hastalarda büyüme ve cinsel gelişim etkilenmemiştir (bkz. bölüm 4.8). Ancak, transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan pediatrik hastaların tedavisinde genel bir ihtiyati tedbir olarak vücut ağırlığı, boy ve cinsel gelişim tedaviden önce ve sonrasında düzenli aralıklarla (12 ayda bir) izlenmelidir.

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

Bu film kaplı tablet, 2-5 yaş grubunda ise, suda dağılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabilirdiği hastalarda tercih edilmemelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

VEXPERDA'nın diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonlarının güvenliliği saptanmamıştır. Bu nedenle diğer demir şelatör tedavileri ile kombine edilmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Gıda ile etkileşim:

Deferasiroks film kaplı tabletlerin C_{maks} değeri, yüksek oranda yağ içeren bir öğün ile birlikte alındığında artmıştır (% 29 oranında). VEXPERDA film kaplı tabletler tercihen her gün aynı saatte aç karnına ya da hafif bir öğün ile birlikte alınabilir (bkz. bölüm 4.2 ve 5.2).

VEXPERDA'nın sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar:

Deferasiroks metabolizasyonu UGT enzimlerine bağlıdır. Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada deferasiroks (30 mg/kg tek doz suda dağılabilen tablet formülasyonu) 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, VEXPERDA'nın güçlü UGT indükleyicilerle birlikte uygulanması (örn., rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir), VEXPERDA etkililiğinde bir azalmaya yol açabilir. Hastanın serum ferritin düzeyi beraber kullanım sırasında ve sonrasında izlenmelidir ve gerektiği takdirde VEXPERDA dozunda ayarlama yapılmalıdır.

Kolestiramin, enterohepatik geri dönüşümün derecesini saptama amaçlı mekanistik bir çalışmada deferasiroks maruziyetini önemli ölçüde azaltmıştır (bkz. bölüm 5.2).

CYP3A4 tarafından metabolize edilen midazolam ve diğer ajanlar ile etkileşimi:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu 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, suda dağılabilen tablet formülasyonu) bir CYP2C8 substratı olan, 0,5 mg'lık tek doz olarak verilen repaglinid ile birlikte uygulanması repaglinidin AUC ve C_{maks} değerlerini sırasıyla yaklaşık 2,3 kat (% 90 GA [2,03-2,63]) ve 1,6 kat (% 90 GA [1,42-1,84]) artırmıştır. Repaglinid için 0,5 mg'dan yüksek dozları ile etkileşim belirlenmediği için 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 VEXPERDA (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. Bu nedenle, deferasiroksun teofilinle eşzamanlı kullanımını önerilmemektedir. VEXPERDA ve teofilin eşzamanlı olarak kullanıldığında teofilin konsantrasyonu takibi ve olası teofilin doz azaltımı düşünülmelidir. VEXPERDA ve diğer CYP1A2 substratları arasında bir etkileşim olasılığı bulunmaktadır. Ağır olarak CYP1A2 tarafından metabolize olan ve

dar terapötik indekse sahip maddeler için (örn., klozapin, tizanidin), teofilin ile aynı öneriler geçerlidir.

Diğer bilgiler:

VEXPERDA ve alüminyum içeren antasitlerin birlikte kullanılması ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Deferasiroksun alüminyum affinitesi demir affinitesinden daha düşük olmasına rağmen VEXPERDA alüminyum içeren antasit preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır. NSAİİ'lar (yüksek dozajda asetilsalisilik asiti de içeren), kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde VEXPERDA kullanan hastalarda gastrointestinal toksisite riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.5).

Deferasiroks ve busulfanın eşzamanlı olarak uygulanması, busulfan maruziyetinde (AUC) bir artışa yol açmıştır; fakat etkileşme mekanizması açık değildir. Eğer mümkünse, doz ayarlamasını sağlamak amacıyla bir busulfan test dozunun farmakokinetik değerlendirmesi (AUC, klirens) yapılmalıdır.

VEXPERDA'nın antikoagülanlar ile eşzamanlı uygulanması da gastrointestinal kanama riskini yükseltebilir. Deferasiroks, bu maddeler ile kombine edildiğinde yakın klinik izlem gerekmektedir. Deferasiroks konsantrasyonunda olası bir düşüş nedeniyle safra asidi sekestranlarının (örn., kolestiramin, kolesevelam, kolestipol) VEXPERDA ile eşzamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır. Eğer bu ajanların bir arada uygulanması şart ise, VEXPERDA'nın başlangıç dozunun artırılması göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca serum ferritin düzeyler ile klinik yanıtların, ileride yapılabilecek doz değişiklikleri için izlenmesi gereklidir.

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)

VEXPERDA, hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. bölüm 4.5). Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların, VEXPERDA kullanırken ilave ya da alternatif hormonal olmayan doğum kontrol yöntemleri kullanmaları önerilmektedir.

Gebelik dönemi

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

Önlem olarak VEXPERDA gebelerde, açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır.

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. VEXPERDA kullanan annelerin, bebeklerini emzirerek beslemeleri önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:

İnsanlar için veri mevcut değildir. Hayvanlarda, dişi ve erkek fertilitesi üzerinde advers etki bulunmamıştır (bkz. bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

VEXPERDA, araç ve makine kullanma becerisi üzerinde minör bir etkiye sahiptir. Yaygın olmayan sıklıkla görülen bir advers reaksiyon olan sersemlik hali deneyimleyen hastalar araç veya makine kullanırken dikkatli olmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

4.8. İstenmeyen etkiler

Erişkin ve pediatrik hastalarda deferasiroks suda dağılabilen tabletler ile kronik tedavi sırasında bildirilen en sık reaksiyonlar gastrointestinal bozuklukları (başta bulantı, kusma, ishal veya karın ağrısı) ve deri döküntüsünü içermektedir. 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 değerlerde ek değişiklikler olmadığı yönünde kanıt mevcuttur. Karaciğer transaminazlarında yükselmeler bildirilmiştir. Renal ve hepatik parametreler için güvenlik izlemi programları önerilir. İşitsel (duyma yetisinde azalma) ve göz ile ilgili (lens opasiteleri) bozukluklar yaygın olmayan sıklıkta görülür ve yine yıllık muayeneler önerilir (bkz. bölüm 4.4).

VEXPERDA 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).

Klinik çalışmalarda, VEXPERDA tedavisinden sonra aşağıdaki 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 $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Pansitopeni¹, trombositopeni¹, aneminin kötüleşmesi¹, nötropeni¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaktik reaksiyon ve anjiyoödem dahil)¹

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Bilinmiyor: Metabolik asidoz¹

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: Sağırlık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Larinkste 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 perforasyon¹, akut pankreatit¹

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan: Hepatit, kolelityazis

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği^{1,2}

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 Sendromu¹, hipersensitif vaskülit¹, ürtiker¹, alopesi¹, eritema multiforme¹, toksik epidermal nekroliz (TEN)¹

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Renal tübular bozukluk² (Edinsel Fanconi sendromu), glikozüri

Bilinmiyor: Akut renal bozukluk^{1,2}, tübülointerstisyel nefrit¹, nefrolityazis¹, renal tübüler nekroz¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

¹ Pazarlama sonrası dönemde bildirilen advers reaksiyonlar. Bunlar, sıklığın ya da tıbbi ürüne maruziyetle olan nedensel ilişkinin her zaman güvenilir bir şekilde belirlenemediği spontan raporlardan elde edilmiştir.

² Hiperamonyemik ensefalopati bağlamında, bilinç halindeki değişikliklerle bağlantılı şiddetli durumlar bildirilmiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonlarla ilgili açıklamalar

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 deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonu ile bazen ölümcül seviyede olan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir. Pazarlama sonrası metabolik asidoz raporları bulunmaktadır. 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 belgelenmediği ciddi akut pankreatit vakaları gözlenmiştir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, VEXPERDA ile tedavi edilen hastalarda yüksek frekans işitme kaybı ve mercekli 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 suda dağılabilen tabletler 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 daha fazla azalma gözlenmemiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları olan hastalarda klinik çalışma

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve aşırı demir yüklenmesi olan hastalarda yürütülen 1 yıllık bir çalışmada (10 mg/kg/gün dozunda suda dağılabilen tabletler), ishal (% 9,1), döküntü (% 9,1) ve bulantı (% 7,3) çalışma ilacı ile ilişkili en sık advers olaylar olmuştur. Hastaların sırasıyla % 5,5 ve % 1,8'inde anormal serum kreatinin ve kreatinin klirens değerleri bildirilmiştir. Hastaların % 1,8'inde karaciğer transaminazlarında başlangıcın 2 katından ve normalin üst sınırının 5 katından daha fazla yükselme olduğu 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.

VEXPERDA 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 suda dağılabilen tablet tek dozları (56 mg/kg film kaplı tablet dozuna eşdeğer) iyi tolere edilmiş ve yalnızca hafif bulantıya ve ishale neden olmuştur.

Bulantı, kusma, baş ağrısı ve diyare, 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 suda dağılabilen tabletler; kilo başına vücuttan günde sırasıyla 0,119, 0,329 ve 0,445 mg demir uzaklaştırılmasını sağlamıştır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Klinik etkililik çalışmaları EXJADE suda dağılabilen tabletler ile gerçekleştirilmiştir.

Deferasiroks, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklemesi olan 411 erişkin (yaş≥16) ve 292 pediyatrik (2 ila <16 yaş arası) hastada araştırılmıştır. Pediyatrik hastalardan 52'si 2 ila 5 yaş arasındadır. Bu hastalar, beta-talasemi, orak hücreli anemi ve diğer doğuştan ya da edinsel anemiler (miyelodisplastik 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 elde edilmesine neden olmuştur. 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. MRI'ın kullanıldığı sınırlı klinik veriler (başlangıçta normal kardiyak fonksiyona sahip olan 29 hasta), deferasiroks 10-30 mg/kg/gün (suda dağılabilen tablet formülasyonu) ile 1 yıl tedavinin de kalpteki demir düzeylerini azaltabileceğini göstermektedir (ortalama olarak MRI T2* 18,3 milisaniyeden 23,0 milisaniyeye yükselmiştir).

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 tablet (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 VEXPERDA dozu) deferoksamin kadar etkin olabilmektedir.

Deferasiroks film kaplı tabletler için 3:1 doz oranı düşünülebilir (yani, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri değerinde bir deferasiroks film kaplı tablet dozu). Ancak, bu doz uygulama önerisi klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir.

2 ila < 6 yaşları arasındaki (kayıtta) transfüzyonel hemosiderozisi olan 267 çocuğun deferasiroks aldığı 5 yıllık bir gözlemsel çalışmada, serum kreatinin düzeyinde $> 33\%$ artışın olduğu ve ≥ 2 ardışık değerlendirmede değer normalin üst sınırının üstünde olduğu hastalar ($3,1\%$) ve alanin aminotransferaz (ALT) değerinin normalin üst sınırının 5 katından daha yüksek olduğu hastalar ($4,1\%$) dahil olmak üzere, genel yetişkin ve daha büyük pediatrik popülasyonla karşılaştırıldığında 2 ila < 6 yaşındaki pediatrik hastalarda VEXPERDA'nın güvenilirlik ve tolerabilite profilinde klinik olarak anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Çalışmayı tamamlayan 145 hastanın sırasıyla 20% ve $8,3\%$ 'ünde münferit ALT ve aspartat aminotransferaz yükselmesine ilişkin durumlar bildirilmiştir.

Deferasiroks film kaplı ve suda dağılabilen tabletin güvenliliğini değerlendirmek için gerçekleştirilen bir çalışmada, transfüzyona bağlı talasemisi ya da miyelodisplastik sendromu olan 173 yetişkin ve pediatrik hasta 24 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Film kaplı ve suda dağılabilen tabletler için benzer bir güvenilirlik profili gözlenmiştir.

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 gözlenene benzer bir azalmaya yol açmıştır.

Deferasiroks film kaplı ve suda dağılabilen tabletlerin güvenliliğinin değerlendirildiği bir çalışmada, transfüzyona bağlı talasemisi ya da miyelodisplastik sendromu olan 173 yetişkin ve pediatrik hasta 24 hafta boyunca tedavi edilmiştir. Film kaplı ve dağılabilen tabletler için benzer bir güvenlilik profili gözlenmiştir.

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) 3,8 mg Fe/g ka azalmış ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,38 mg Fe/g ka artmıştır ($p < 0,001$). Ortalamada, serum ferritin düzeyi, deferasiroks suda dağılabilen tablet ile tedavi edilen hastalarda (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 222 $\mu\text{g/l}$ 'ye kadar azalırken, plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 $\mu\text{g/l}$ 'ye kadar artış göstermiştir ($p < 0,001$).

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 veya 10 mg/kg/gün deferasiroks 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 ferritin > 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 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 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 deferasiroksuygulanırken 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 % 56,4'e karşı % 32,7). 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

VEXPERDA film kaplı tabletler, EXJADE suda dağılılabilen tablet formülasyonu ile karşılaştırıldığında daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir. Film kaplı tablet formülasyonu

(360 mg doz), açlık koşullarında plazma konsantrasyonu zaman eğrisi altındaki ortalama alan (EAA) bakımından EXJADE suda dağılılabilen tabletler (500 mg doz) ile eşdeğer bulunmuştur. C_{maks} değeri % 30 artmıştır (% 90 GA: % 20,3 - % 40); ancak bir klinik maruziyet/yanıt analizi, bu gibi bir artışın klinik olarak anlamlı etkilerine dair bir kanıt ortaya koymamıştır.

Emilim:

Deferasiroks (suda dağılılabilen tablet formülasyonu) oral uygulama sonrasında yaklaşık 1,5 ila 4 saatlik maksimum plazma konsantrasyonuna kadar geçen medyan süre (T_{maks}) ile emilmektedir. Deferasiroksun (suda dağılılabilen tablet formülasyonu) mutlak biyoyararlanımı (EAA), intravenöz doz ile karşılaştırıldığında yaklaşık % 70'tir. Film kaplı tablet formülasyonunun mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. Deferasiroks film kaplı tabletlerin biyoyararlanımı, suda dağılılabilen tabletler ile elde edilenden % 36 daha yüksek olmuştur.

Sağlıklı gönüllülere açlık koşulları altında ve düşük oranda yağ içeren (yağ içeriği <% 10 kalori) ya da yüksek oranda yağ içeren (yağ içeriği >% 50 kalori) öğün ile birlikte film kaplı tabletlerin uygulanmasını içeren bir besin etkisi çalışması, EAA ve C_{maks} 'ın düşük oranda yağ içeren öğünden sonra hafif azaldığını göstermiştir (sırasıyla % 11 ve % 16 oranlarında). Yüksek oranda yağ içeren bir öğünden sonra EAA ve C_{maks} artmıştır (sırasıyla % 18 ve % 29 oranlarında). C_{maks} değerinde formülasyondaki değişikliğe bağlı artış ve yüksek oranda yağ içeren öğüne bağlı artış aditif olabilir ve bu nedenle film kaplı tabletlerin ya aç karnına ya da hafif bir öğünle birlikte alınması önerilmektedir.

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, ardından safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılacağı glukuronidasyondur. Bu metabolizma sonucu meydana gelen glukuronidatların bağırsakta dekonjugasyonu ve tekrar emilimi (enterohepatik dolaşım) olasıdır: Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, tek deferasiroks dozundan sonra, kolestiramin uygulanması, deferasiroks maruziyetinde (EAA) % 45 azalma ile sonuçlanmıştır.

Deferasiroksun ana metabolik yolak glukuronidasyon reaksiyonu, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (yaklaşık % 8) gibi görünmektedir. Hidroksiüre, deferasiroks metabolizmasını *in vitro* inhibe etmez.

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. MRP2 ve MXR (BCRP) taşıyıcıları, deferasiroksun safra ile atılımında rol oynar.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Kararlı durum halinde deferasiroksun C_{maks} and $EAA_{0-24saat}$ değerleri dozla yaklaşık olarak doğrusal olacak 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 ayarlandığı için 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 ayarlandığı için 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. Normalin üst sınırının 5 katına kadar olan karaciğer transaminaz düzeyleri, deferasiroks farmakokinetiği üzerinde etkili olmamıştır.

Deferasiroks suda dağılılabilen tabletlerin 20 mg/kg'lık tek dozunun kullanıldığı bir klinik çalışmada ortalama maruziyet, normal karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar ile karşılaştırıldığında hafif karaciğer bozukluğu (Child Pugh Sınıf A) olan hastalarda % 16 ve orta dereceli karaciğer bozukluğu (Child Pugh Sınıf B) olan hastalarda % 76 artmıştır. Hafif ila orta dereceli karaciğer bozukluğu olan hastalarda deferasiroksun ortalama C_{maks} değeri % 22 oranında artmıştır. Şiddetli karaciğer bozukluğu (Child Pugh Sınıf C) olan bir hastada maruziyet 2,8 kat artmıştır (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.4).

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 tehlikeyi göstermemiştir. Başlıca toksik bulgular; böbrek toksisitesi ve lens opasitesidir (katarakt). Yenidoğan ve genç hayvanlarda da benzer bulgularla karşılaşmıştır. Böbrek toksisitesinin öncelikle; daha önce demir yükü bulunmayan hayvanlardaki demir açığına bağlı olduğu düşünülmektedir.

In vitro genotoksiste 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 karsinojenik 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, fertilitate veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Tablet içeriği:

Mikrokristal sellüloz

Krospovidon

Povidon (K30)

Magnezyum stearat

Susuz koloidal silika

Poloksamer 188

Saf su

Kaplama malzemeleri:

Hipromelloz

Titanyum dioksit (E171)

Makrogol (4000)

Talk

İndigo karmin alüminyum lake (E132)

6.2 Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

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/PVDC, alüminyum blisterler

30 film kaplı 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

Farmanova Sağlık Hizmetleri Limited Şirketi,

Suryapı & Akel İş Merkezi,

Rüzgarlıbahçe Mahallesi,

Şehit Sinan Eroğlu Cad. No:6

34805 Kavacık – Beykoz/ İstanbul, Turkey

8 RUHSAT NUMARASI

2019/556

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 28.10.2019

Ruhsat yenileme tarihi : -

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ