

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EXJADE 500 mg suda dağılabilen tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde

Deferasiroks 500 mg

Yardımcı Maddeler

Laktoz monohidrat 543.6 mg

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Suda dağılabilen tablet

Üzerinde "J 500 /NVR" baskısı olan kirli beyaz renkli, yuvarlak, düz, kenarları eğimli suda dağılabilen tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

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

Demir şelasyon tedavisinin amaçları, transfüzyonlarla hastaya verilmiş olan fazla miktardaki demiri uzaklaştırılmak 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

EXJADE tedavisinde önerilen başlangıç dozu 20 mg/kg'dır.

Ayda >14 mL/kg (yaklaşık >4 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükününün 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 yükününün aynı düzeyde devam ettirilmesi amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 10 mg/kg EXJADE kullanılması düşünülebilir.

Halen deferoksamınle tedavinin başarıyla yürütüldüğü hastalarda EXJADE başlangıç dozu, deferoksamin dozunun sayısal olarak yarısı kadar düşünölmelidir (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 yükününün 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. 40 mg/kg'dan daha yüksek dozlar, bu düzeydeki dozlarda klinik tecrübeler sınırlı olduğundan önerilmemektedir.

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 düşünölmelidir.

Serum ferritin düzeyleri sürekli olarak 500 mikrogram/L'nin altında bulunursa, tedaviye ara verilmesi düşünölmelidir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, düşük bir demir yüküne ya da yalnızca hafifçe yükselmiş serum ferritin düzeylerine sahip hastalara uygun olmayan bir şekilde yüksek dozlar verildiğinde EXJADE'in toksisite riski artabilir (bkz bölüm 4.4, Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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 popölasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

EXJADE tedavisi, serum kreatinin düzeyleri, yaşına göre normalin üst sınırından daha yüksek olan hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır. Kreatinin klerensi 40 ve 60 mL/dakikanın arasında olan hastalarda, özellikle eş zamanlı ilaç kullanımı, dehidratasyon veya şiddetli enfeksiyonlar gibi renal fonksiyonu bozabilecek ilave risk faktörlerinin olduğu durumlarda özel dikkat

gösterilmelidir. Böbrek yetmezliği olan hastaların tedavi başlangıcındaki pozoloji önerileri, yukarıda anlatıldığı gibidir. Serum kreatinin düzeyleri, bütün hastalarda her ay izlenmelidir; gerekirse günlük dozlar, 10 mg/kg halinde azaltılabilir (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer yetmezliği

EXJADE, karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir ve bu gibi hastalarda ihtiyatla kullanılmalıdır. Karaciğer yetmezliği olan hastalarda başlangıçtaki pozoloji önerileri, yukarıda anlatıldığı gibidir. 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

Pediyatrik hastalardaki pozoloji önerileri, erişkin hastalardaki gibidir. Doz hesaplanırken, pediyatrik hastaların vücut ağırlığında zaman içerisinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.

Geriatrik popülasyon

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Kreatinin klerensi <40 mL/dakika olan veya yaşa göre normal aralığın üst limitinin 2 katından yüksek serum kreatinini saptanan hastalarda,
- Hastalıklarının hızlı ilerlemesi nedeniyle şelasyon tedavisinden fayda sağlaması beklenmeyen yüksek riskli myelodisplastik sendrom (MDS) hastaları ve diğer hematolojik ve hematolojik olmayan maligniteleri olan hastalarda,
- Etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- **EXDAJE renal yetmezlik dahil olmak üzere renal bozukluğa; hepatik yetmezlik dahil olmak üzere hepatik bozukluğa ve gastrointestinal kanamaya neden olabilir.**
- **Bildirilen bazı vakalarda, bu reaksiyonlar öldürücü olmuştur. Bu reaksiyonlar, yaşlı hastalarda (65 yaş üstü), yüksek riskli miyelodisplastik sendromu (MDS) olan, altta yatan renal ya da hepatik bozukluğu olan veya trombosit sayısı düşük ($<50 \times 10^9/L$) olan hastalarda daha sık gözlenmiştir. EXJADE tedavisi, renal ve hepatik fonksiyon ile ilgili laboratuvar testleri dahil olmak üzere hastanın yakından izlenmesini gerektirmektedir.**
- **Serum kreatinin ve/veya kreatinin klerens düzeyleri tedavi başlatılmadan önce ve bundan sonra ayda bir olmak üzere izlenmeli; altta yatan renal bozukluğu ya da renal bozukluk ile ilgili risk faktörleri olan hastalarda kreatinin ve/veya kreatinin klerensinin izlenmesi ilk ayda haftada bir, daha sonra ayda bir olacak şekilde yapılmalıdır;**
- **Serum transaminaz ve bilirubin düzeyleri tedavi başlatılmadan önce, ilk ayda iki haftada bir ve daha sonra ayda bir olmak üzere izlenmelidir.**

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

Global güvenilirlik veritabanı değerlendirildiğinde miyelodisplastik sendromlu (MDS) hastalarda, böbrek yetmezliği, gastrointestinal kanama (potansiyel olarak ölümcül kanama) ve ölüm gibi advers olayları yaşama riskinin, bu durumların gözlenmediği hastalara kıyasla daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir. Bu hastaların birçoğu 65 yaşın üzerindedir ve bu advers olaylar MDS'li hastalarda yaygın yaşanan sorunlardandır.

Yüksek advers reaksiyon sıklığı nedeniyle yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Renal:

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda, genellikle normal aralık içerisinde olmak üzere, serum kreatinin değerinde progresif olmayan artışlar bildirilmiştir.

EXJADE'in (deferasiroks) pazarlama sonrası kullanımının ardından, bazıları ölümle sonuçlanan akut böbrek yetmezliği vakaları bildirilmiştir (bkz.4.8. İstenmeyen etkiler). Nadir olarak diyaliz gerektiren akut renal yetmezlik vakaları görülmüştür.

Ölümlerin çoğu, birden fazla ko-morbiditesi olan ve hematolojik hastalıklarının ileri evrelerinde bulunan hastalarda görülmüştür. Komplikasyon riski yüksek olan, önceden mevcut böbrek sorunları olan, yaşlı, ko-morbid durumları olan ve böbrek fonksiyonlarını zayıflatıcı ilaç kullanan hastalarda serum kreatinin düzeylerinin izlenmesine özellikle dikkat edilmelidir. Serum kreatinin ve/veya kreatinin klerensi değerlerinin tedaviye başlamadan önce iki kez ve daha sonra ayda bir ölçülmesi önerilmektedir.

Önceden mevcut olan renal hastalıkları bulunan hastalar veya renal fonksiyonu baskılayabilecek tıbbi ürünleri kullanan hastalar komplikasyonlar açısından daha yüksek riske sahip olabilir ve bu hastalarda, tedavinin başlamasından veya değiştirilmesinden sonra birinci ayda haftalık olarak ve sonrasında aylık olarak serum kreatinin ve/veya kreatinin klerensinin izlenmesi tavsiye edilmektedir. Kreatinin klerensi 40 ve 60 mL/dakikanın arasında olan hastalarda, özellikle eş zamanlı ilaç kullanımı, dehidratasyon veya şiddetli enfeksiyonlar gibi renal fonksiyonu bozabilecek ilave risk faktörlerinin olduğu durumlarda özel dikkat gösterilmelidir.

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda renal tübülopati bildirilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğunu beta talasemisi olan ve serum ferritin düzeyleri <1,500 mikrogram/L olan çocuklar ve adolesanlar oluşturmuştur.

Ayda bir proteinüri testleri yapılmalıdır.

EXJADE ile tedavi edilmiş hastaların böbreklerinde tübüler bozukluklar ve RTA (renal tübüler asidoz) vakaları bildirilmiştir. Tübüler belirteçlerin düzeylerinde anormallikler gözlenirse ve/veya klinik endikasyon varsa doz azaltılabilir ya da doz uygulamasına ara verilebilir.

Diyare ya da kusma gözlenen hastalarda yeterli hidrasyon sağlanmalıdır.

Erişkin hastalarda serum kreatinin düzeyleri, ilerleyici olmayan bir şekilde, ardı ardına iki vizitte tedavi öncesindeki ölçümlerin ortalamasının %33'ünden daha fazla yükselecek ve bu yükselmeler başka nedenlerle açıklanamayacak olursa, günlük EXJADE dozu 10 mg/kg azaltılabilir (bkz bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli). Pediatrik hastalarda serum kreatinin düzeyleri, ardı ardına iki vizitte, hastanın yaşına göre normalin üst sınırını aşarsa doz, 10 mg/kg azaltılabilir.

Eğer serum kreatinin düzeyleri normalin üst sınırını aşıp yükselmeye devam edecek olursa, EXJADE tedavisi durdurulmalıdır. EXJADE tedavisine bireysel klinik koşullara bağlı olarak yeniden başlanabilir.

Hepatik:

Hepatik bozukluğu olan hastalarda EXJADE ile yapılan çalışma yoktur. EXJADE tedavisi sadece başlangıç karaciğer transaminaz düzeyleri normal aralığın üst sınırının 5 katına kadar olan hastalarda başlatılmıştır. Deferasiroksun farmakokinetiği bu tarz transaminaz düzeylerinden etkilenmemiştir. Deferasiroks büyük oranda glukuronidasyon ile uzaklaştırılır ve az oranda (yaklaşık % 8) oksidatif sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilir.

Nadir olmakla birlikte (%0.3), klinik çalışmalarda, normal aralığın üst sınırının 10 mislinden yüksek, hepatiti akla getiren transaminaz yükselmeleri gözlenmiştir. EXJADE kullanan hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu raporların büyük kısmı, ölümle sonuçlanan karaciğer sirozu ve çoklu organ yetmezliği gibi anlamlı ko-morbiditelerin gözlemlendiği bazı hastalarla ilişkilidir (Bkz. 4.8 İstenmeyen etkiler). Diğer yandan, EXJADE'in katkı sağlayıcı ya da güçlendirici bir faktör olarak bu olaylardaki rolü dışlanamamaktadır (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen Etkiler). Başlangıçtaki karaciğer fonksiyonu normal olan ya da altta yatan hastalıkla bağlantılı, yaşamı tehdit eden ilave komplikasyonların olmadığı hastalarda karaciğer yetmezliği gelişmemiştir.

Tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir serum transaminazları, bilirubin ve alkalen fosfataz değerlerinin kontrol edilmesi önerilmektedir.

Serum transaminaz düzeyleri, başka bir nedenle açıklanamayacak şekilde yüksekse ve yükselmeye devam ederse EXJADE tedavisi durdurulmalıdır. Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormalliklerin nedeni açıklık kazandıktan ya da test sonuçları normale döndükten sonra; EXJADE tedavisine daha düşük bir dozda ihtiyatla yeniden başlanması ve daha sonra dozun yavaş yavaş artırılması düşünülebilir.

Gastrointestinal:

EXJADE tedavisi sırasında gastrointestinal (GI) iritasyon gelişebilir. Bazen ikisi birlikte olmak üzere GI kanama ve üst GI sistem ülserleri bildirilmiştir. Bu olaylar pediatrik hastalarda da görülmüştür. Bu hastalardan bazılarının bu olaylara yatkınlık oluşturduğu bilinen eşzamanlı ilaçlar aldığı (NSAID'ler, kortikosteroidler, antikoagülanlar ya da oral bisfosfonatlar) ve bazılarında şiddetli trombositopeni olduğu belirlenmiştir. Özellikle, ilerlemiş hematolojik maligniteleri ve/veya düşük trombosit sayımları olan yaşlı hastalarda olmak üzere, ölümcül GI hemorajileri nadir olarak 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.

NSAID'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. 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. EXJADE tedavisi sırasında nadir eritema multiforme vakaları rapor edilmiştir

Aşırı duyarlılık reaksiyonları :

EXJADE kullanan hastalarda nadiren görülen ciddi aşırı duyarlılık (anafilaksi ve anjiyoödem gibi) reaksiyonlar vakaların çoğunda tedavinin ilk ayı içerisinde bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Eğer reaksiyonlar şiddetli ise EXJADE tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi müdahaleler gerçekleştirilmelidir.

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 sitopeni bildirimleri (hem spontane hem de klinik çalışmalardan) olmuştur. Bu hastaların çoğunda daha önceden, sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili hematolojik bozuklukların olduğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8 İstenmeyen etkiler). Bu olayların EXJADE tedavisi ile ilişkisi belirsizdir. Bu tip hematolojik

bozuklukların standart klinik tedavisi ile uyumlu olarak, bu hastalarda düzenli kan sayımı yapılmalıdır. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda EXJADE tedavisine ara verilmesi düşünülmelidir. Sitopeninin nedeni açıklandıktan sonra, EXJADE tedavisine yeniden başlanması düşünülebilir.

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). 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.

Bu düzeyler sürekli olarak <500 mikrogram/L bulunursa, tedavinin durdurulması düşünülmelidir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, düşük demir yükü olan ya da serum ferritin düzeyleri çok az yükselmiş hastalara uygun olmayan yüksek dozlar verildiğinde EXJADE toksisitesi riski artabilir.

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

EXJADE, bu gibi kombinasyonların güvenli olduğu gösterilmiş olmadığından, demir şelasyonu sağlayan diğer tedavilerle birlikte kullanılmamalıdır.

Tabletler, laktoz (her miligram deferasiroks için 1.1 mg) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği 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 sistemik maruziyetini azaltabilen ajanlar:

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada EXJADE (30 mg/kg tek doz) ve güçlü UDP-glukuronoziltransferaz (UGT) indükleyicisi rifampisin (600 mg/gün tekrarlı doz) eşzamanlı uygulanması, deferasiroks maruziyetinde %44'lük bir azalmaya (%90 CI: %37 - %51) yol açmıştır. Bu nedenle, EXJADE'in güçlü UGT indükleyicilerle birlikte uygulanması (örn., rifampisin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir), EXJADE etkililiğinde bir azalmaya yol açabilir. Eğer EXJADE ve güçlü bir UGT indükleyicisi eşzamanlı olarak kullanılırsa, tedaviye verilen klinik yanıtı bağlı olarak EXJADE dozunun artırılması düşünülmelidir.

Gıda ile etkileşim:

Besinlerle birlikte alınması, deferasiroks biyoyararlanım oranını değiştirebilen 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).

CYP3A4 tarafından metabolize edilen midazolam ve diğer ajanlar ile etkileşimi:

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada, EXJADE ile midazolamın (bir CYP3A4 substratı) eş zamanlı uygulaması midazolam maruziyetini %17 (90% CI: 8% - 26%) azaltmıştır. Klinikte bu etki daha belirgin olabilir. Bu nedenle, etkililikteki olası bir düşüşe bağlı olarak, deferasiroks CYP3A4 aracılığıyla metabolize edilen maddeler ile (örneğin; siklosporin,

simvastatin, hormonal doğum kontrol hapları) kombinasyon halinde kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

CYP2C8 tarafından metabolize edilen repaglinid ve diğer ajanlar ile etkileşim:

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada, EXJADE (30 mg/kg/gün tekrarlı doz) ve CYP2C8 substratı repaglinidin (0.5 mg tek doz) eşzamanlı uygulanması, repaglinidin EAA ve C_{max} değerlerinde sırasıyla %131 (%90 CI: %103 - %164) ve %62'lik (%90 CI: %42 - %84) artışa yol açmıştır. EXJADE ve repaglinid birlikte uygulanacaksa, glikoz düzeyleri dikkatli bir şekilde kontrol edilmelidir. EXJADE ve paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasındaki etkileşim olasılığı dışlanamaz.

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 CI: %73 ila %95 arasında). Tek doz C_{max} değeri etkilenmemiştir; fakat kronik doz uygulaması ile birlikte teofilin C_{max} 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.

Diğer bilgiler:

Sağlıklı gönüllülerde EXJADE ve digoksin arasında etkileşim görülmemiştir .

EXJADE ve C vitamininin birlikte kullanılması ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Günde 200 miligrama varan dozlarda C vitamininin kullanılmasına, olumsuz sonuçlarla ilişkili bulunmamıştır.

Önerilmeyen eşzamanlı kullanım sonucu oluşabileceği öngörülen etkileşimler:

EXJADE ve alüminyum içeren antasitlerin birlikte kullanılması ile ilgili klinik çalışma yapılmamıştır. Deferasiroksun alüminyum affinitesinin demir affinitesinden daha düşük olmasına rağmen EXJADE alüminyum içeren antasit preparatlarla birlikte kullanılmamalıdır.

NSAID'ler, kortikosteroidler ya da oral bisfosfonatlar gibi ülserojenik potansiyeli olduğu bilinen ilaçlarla ve antikoagülanlarla kombinasyon halinde EXJADE kullanan hastalarda gastrointestinal iritasyon riski artabilir (bkz. bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

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)

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.

Gebelik dönemi

Önlem olarak EXJADE gebelerde, açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Deferasiroksun insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, deferasiroksun hızlı ve yoğun biçimde sütle atıldığını göstermektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da EXJADE tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve EXJADE tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. EXJADE kullanan annelerin, bebeklerini emzirerek beslemeleri önerilmez.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Üreme toksisitesi potansiyeli, sıçanlarda ve tavşanlarda değerlendirilmiştir. Deferasiroks teratojen etki göstermemiş ama gebe sıçanlara, demir yükü olmayan anne hayvanlarda şiddetle toksik olan yüksek dozlarda verildiğinde; iskelet yapısıyla ilgili varyasyonların sıklığında ve ölü doğan yavru sayısında artışa neden olmuştur. Deferasiroks, fertilite veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır (Bkz bölüm 5.3 Klinik öncesi güvenlilik 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

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. Doza bağlı olan bu reaksiyonlar, hemen her zaman için hafif-orta şiddettedir ve bunların neredeyse tümü, tedaviye devam edilse bile ortadan kaybolmaktadır. Serum kreatinin düzeylerinin hafif, normal sınırlar içerisinde kalacak şekilde, ilerleyici olmayan yükselmeleri, hastaların yaklaşık %36'sında görülmektedir. Bu advers reaksiyon da doza bağlıdır, çoğu zaman kendiliğinden kaybolur ve bazen, doz azaltıldığında ortadan kalkar (bkz bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Karaciğer transaminazlarının yükseldiği, hastaların %2 kadarında bildirilmiştir. Bu artış, dozla ilişkili değildir; söz konusu hastaların neredeyse tümü, transaminaz düzeyleri EXJADE tedavisinden önce de yüksek bulunmuş olan hastalardır. Transaminazların hepatit düşündürecek şekilde, normalin üst sınırının 10 katından daha fazla yükseldiği, ender görülmüştür (hastaların %0.3'ünde). EXJADE ile tedavi edilen hastalarda, pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Çoğu karaciğer yetmezliği bildirimini karaciğer

sirozu ve çoklu organ yetmezliği de dahil olmak üzere anlamlı ko-morbiditeleri olan hastaları kapsamış; bu hastaların bazılarında ölümcül sonuçlar bildirilmiştir.

Demir şelasyonu sağlayan diğer tedavilerde olduğu gibi EXJADE kullanan hastalarda da yüksek frekanslı işitme kaybı ve lens opasiteleri (erken dönem katarakt) seyrek olarak bildirilmiştir (bkz bölüm 4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Klinik çalışmalarda, EXJADE 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 $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1 Klinik çalışmalarda bildirilen advers ilaç reaksiyonları

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:

Anksiyete, uyku bozukluğu

Sinir sistemi bozuklukları

Yaygın:

Baş ağrısı

Yaygın olmayan:

Baş dönmesi

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:

Erken dönem katarakt, makülopati

Seyrek:

Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:

İşitme kaybı

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan:

Faringolaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar ve bozukluklar

Yaygın:

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

Yaygın olmayan:

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

Seyrek:

Özofajit

Hepato-bilier hastalıklar ve bozukluklar

Yaygın:

Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan:

Hepatit, kolelityazis

Deri ve deri-altı doku hastalıkları ve bozuklukları

Yaygın:

Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan:

Pigmentasyon bozukluğu

Seyrek:

Eritema multiforme

Böbrek ve idrar hastalıkları ve bozuklukları

Çok yaygın:

Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın:

Proteinüri

Yaygın olmayan:

Renal tübülöpato (Fanconi sendromu)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan:

Ateş, ödem, bitkinlik

Tablo 2’de verilen spontan olarak bildirilen advers reaksiyonlar hastaların kendi isteğiyle bildirilmiş olup, sıklıklarını ya da ilaç maruziyeti ile nedensel ilişkilerini her zaman güvenilir bir şekilde saptamak mümkün değildir.

Tablo 2 Spontan bildirimlerden gelen advers ilaç reaksiyonları

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi ve anjiyoödem)

Hepato-bilier hastalıklar

Karaciğer yetmezliği

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Lökositoklastik vaskülit, ürtiker, alopesi

Böbrek ve idrar hastalıkları

Akut böbrek yetmezliği (çoğunlukla normalin üst sınırının 2 misli ve üzerinde ve çoğunlukla tedavinin kesilmesi ile normale dönen serum kreatinin artışları)

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda nötropeni ve trombositopeni de dahil olmak üzere pazarlama sonrası sitopeni bildirimleri olmuştur (hem spontan hem de klinik çalışmalardan) Bu hastaların çoğunda daha önceden, sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili hematolojik bozuklukların olduğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bu olayların EXJADE tedavisi ile ilişkileri belirsizdir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

EXJADE ile tedavi edilen hastalarda renal tübülopati bildirilmiştir. Bu hastaların büyük çoğunluğunu beta talasemisi olan ve serum ferritin düzeyleri <1,500 mikrogram/L olan çocuklar ve adolesanlar oluşturmuştur.

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. 40 mg/kg'a varan tek dozlar normal deneklerde iyi tolere edilmiştir .

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 .

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.

EXJADE, kan transfüzyonları nedeniyle kronik demir yüklemesi olan 411 erişkin (yaş≥16) ve 292 pediyatrik (2 ila <16 yaş arası) hastalarda araştırılmıştır. Pediyatrik hastalardan 52'si 2 ila 5 yaşındadır. Bu denekler, arka plandaki 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 EXJADE'in 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. EXJADE, daha başka anemileri olan, demir yükü mevcut hastalarda da benzer terapötik yanıtlar sağlamıştır. Günde 10 mg/kg EXJADE'in 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. MRG kullanılarak elde edilen kısıtlı klinik veriler (başlangıçta normal kardiyak fonksiyona sahip 29 hasta) 1 yıl boyunca EXJADE 10-30 mg/kg/gün EXJADE ile tedavinin ayrıca kalpteki demir düzeylerini de azaltabileceğini göstermektedir (ortalama, MRG T2* 18.3'den 23.0 milisaniyeye artmıştır).

Beta-talasemisi olan ve transfüzyona bağlı aşırı demir yükü meydana gelen 586 hastada yapılan pivotal karşılaştırmalı çalışmanın ilk analizi, toplam hasta popülasyonu analizinde EXJADE'nin deferoksamin ile eşit etkinliğe sahip olduğunu göstermemiştir. Bu çalışmaya ilişkin post-hoc analize göre, karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g dw olan ve EXJADE (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/dw olan ve EXJADE (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 EXJADE kullanmıştır.

Klinik öncesi ve klinik çalışmalara göre, EXJADE 2:1 doz oranında kullanıldığında (yani, deferoksamin dozunun yarısı kadar EXJADE dozu) deferoksamin kadar etkin olabilmektedir. Ancak, bu doz uygulama önerisi klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir. Ayrıca, karaciğer demir konsantrasyonu ≥ 7 mg Fe/g dw olan, çeşitli ender anemiler veya orak hücre hastalığının görüldüğü hastalarda 20 ve 30 mg/kg'a kadar EXJADE karaciğer demir konsantrasyonu ve serum ferritinde, beta-talasemili hastalarda gözlenen benzer bir azalmaya yol açmıştır.

Faz IV çalışma kapsamında bir kardiyak alt çalışma yürütülmüştür. Kardiyak alt çalışma, iki gruba içermiştir:

- Şiddetli kardiyak sideroz anlamına gelen $> 5 - < 20$ ms başlangıç T2* değerlerine sahip 114 hasta (tedavi grubu)
 - Tedavi grubunda deferasiroks başlangıç dozu, en fazla 40 mg/kg/güne artırım ile 30 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.
 - Tedavi grubunda, T2* (geometrik ortalama \pm değişim katsayısı) 11.2 ms \pm % 40.5'lik başlangıç değerinden ila 12.9 ms \pm % 49.5'e anlamlı olarak çıkmıştır; bu değer % 16'lık anlamlı bir iyileşmeyi ($p < 0.0001$) temsil etmektedir.
 - Tedavi grubunda, T2*'de iyileşme hastaların % 69.5'inde gözlenirken, T2* stabilizasyonu hastaların % 14.3'ünde gözlenmiştir.
- Klinik olarak anlamlı olmayan kardiyak demir birikimi anlamına gelen ≥ 20 ms değerinde miyokardiyal T2*'ye sahip 78 hasta (koruma grubu)
 - Koruma grubunda deferasiroks başlangıç dozu, en fazla 40 mg/kg/güne artırım ile 20-30 mg/kg/gün olarak belirlenmiştir.
 - Koruma kolunda, başlangıç miyokardiyal T2* değerleri 32.0 ms (\pm % 25.6) ve çalışma sonu T2* değerleri 32.5 ms (\pm % 25.1) olarak saptanmıştır.
 - Bu sonuç deferasiroks ile tedavinin yüksek transfüzyon maruziyeti ve düzenli, devam etmekte olan transfüzyon yüküsü olan beta talasemili hastalarda kardiyak demir yüklemesini önleyebildiğini göstermektedir.

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_{max}) 1.5-4-saat arasındadır. EXJADE tabletlerindeki deferasiroksun mutlak biyoyararlanım (EAA) oranı, intravenöz dozdağının %70'i kadardır. Total maruz kalım (EAA), yüksek miktarda yağ içeren (içerdiği kalörinin %50'sinden fazlası yağlardan gelen) bir kahvaltıyla birlikte alındığında yaklaşık ikiye katlanmış; standart bir kahvaltıyla birlikte alındığında yaklaşık %50 artmıştır. Yağ içeriği normal veya fazla olan yemeklerden 30 dakika önce alınması, deferasiroks biyoyararlanımının (EAA) orta derecede (yaklaşık %13-25) artmasıyla sonuçlanmıştır. Tabletlerin portakal suyunda veya elma suyunda süspansiyon haline getirilmesinden sonra alınan deferasiroksa maruziyet (EAA), tabletlerin suda süspansiyon haline getirilmesinden sonrakine eşdeğerdır (nispi EAA oranları. sırasıyla %103 ve %90).

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 metabolizması öncelikle; ardından safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılacağı glukuronidasyonla gerçekleşir. Bu metabolizma sonucu meydana gelen glukuronidatların barsakta dekonjugasyonu ve tekrar emilimi (enterohepatik dolaşım) olasıdır. Deferasiroksun glukuronidasyonu, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (dozun yaklaşık %8'i) gözükmemektedir. 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_{max} and $EAA_{0-24saat}$ değerleri dozla yaklaşık olarak lineer bağılantılı 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 çoğul 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 veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir. 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.

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, fertilité veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat

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 gerçekleşeceğinden, 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 Ürünleri
34912 Kurtköy - İstanbul

8 RUHSAT NUMARASI

122-06

9 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 08.03.2007

Ruhsat yenileme tarihi :

10 KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ