

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

OXFET® 360 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin Madde

Deferasiroks 360 mg

Yardımcı Maddeler Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Koyu mavi renkli, bikonveks, oblong film kaplı tabletlerdir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi

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

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

Deferasiroks film kaplı tabletler, deferasiroks suda dağılılabilen tablet formülasyonuna kıyasla daha yüksek biyoyararlanım gösterir (bkz. Bölüm 5.2). Suda dağılılabilen tableten film kaplı tablete geçildiğinde, film kaplı tablet dozu suda dağılılabilen tabletin dozundan %30 daha düşük olmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanmalıdır.

Her iki formülasyon için de karşılık gelen dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Tablo 1. Transfüzyona bağlı demir yüklenmesi için önerilen dozlar

	Film kaplı tablet	Suda dağılılabilen tablet	Transfüzyonlar		Serum ferritin
Başlangıç dozu	14 mg/kg/gün	20 mg/kg/gün	20 ünite (yaklaşık 100 ml/kg) eritrosit süspansiyonundan sonra	veya	>1.000 mikrogram/l
Alternatif başlangıç dozları	21 mg/kg/gün	30 mg/kg/gün	>14 ml/kg/ay eritrosit süspansiyonu (bir yetişkin için yaklaşık>4 ünite/ay)		
	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	<7 ml/kg/ay eritrosit süspansiyonu (bir yetişkin için yaklaşık<2 ünite/ay)		
Deferoksamin ile iyi idare edilen hastalar için	Deferoksamin dozunun üçte biri	Deferoksamin dozunun yarısı			
İzlem					Aylık
Hedef aralık					500-1.000 mikrogram/l
Ayarlama adımları (her 3-6 ay)	Artış				>2.500 mikrogram/l
	3,5-7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			
	28 mg/kg/gün'e kadar	40 mg/kg/gün'e kadar			
	Azalış				<2.500 mikrogram/l
	3,5-7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			

	>21 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda	>30 mg/kg/gün dozları ile tedavi edilen hastalarda		
	-Hedefe ulaşıldığında			500-1.000 mikrogram/l
Maksimum doz	28 mg/kg/gün	40 mg/kg/gün		
Ara verme düşünülmesi				<500 µg/l

Başlangıç dozu

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesinin OXFET® ile tedavisinde önerilen başlangıç dozu 14 mg/kg vücut ağırlığıdır..

Ayda >14 mL/kg (yaklaşık >4 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün azaltılması amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 21 mg/kg OXFET® kullanılması düşünülebilir..

Ayda <7 mL/kg (yaklaşık <2 ünite) eritrosit süspansiyonu transfüzyonu alan ve vücuttaki demir yükünün aynı düzeyde devam ettirilmesi amaçlanan erişkinlerde başlangıç dozu olarak günde 7 mg/kg OXFET® kullanılması düşünülebilir. Hastanın yanıtı takip edilmeli ve yeterli etkililik elde edilmezse doz artışı düşünülmelidir. (Bkz. Bölüm 5.1)

Halen deferoksaminle tedavinin başarıyla yürütüldüğü hastalarda OXFET® film kaplı tablet başlangıç dozu, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri kadar düşünülmelidir (örneğin haftanın 5 günü, günde 40 mg/kg deferoksamin [veya eşdeğeri] alan bir hasta OXFET® film kaplı tablet tedavisine, başlangıç dozu olarak günde 14 mg/kg ile geçmelidir). Bu günlük 14 mg/kg vücut ağırlığı'ndan daha az bir doz ile sonuçlandığında, hastanın yanıtı takip edilmeli ve yeterli etkililik elde edilmezse doz artışı düşünülmelidir. (Bkz. Bölüm 5.1)

İdame dozu

Serum ferritin düzeylerinin her ay izlenmesi ve bu izleme sonuçlarına göre OXFET® 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 2500 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 OXFET® ile uzun vadeli etkililik ve güvenilirlik verileri henüz kısıtlıdır (doz artırmasından sonra ortalama 1 yıl izlenen 264 hasta).. 21 mg/kg'a varan dozlarda sadece çok az hemosideroz kontrolü elde edilirse, ilave artıma (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.

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. (Bkz. Bölüm 4.4).

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları

Şelasyon tedavisi yalnızca demir yüklenmesine ilişkin kanıt olduğunda (karaciğer demir konsantrasyonu (KDK) ≥ 5 mg Fe/g ka veya serum ferritin >800 mikrogram/L olması) başlatılmalıdır. KDK değerlendirmesi yapılmayan hastalarda aşırı şelasyon riskinin en aza indirgenmesi için şelasyon tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır..

Deferasiroks film kaplı tabletler, deferasiroks suda dağılılabilen tablet formülasyonuna kıyasla daha yüksek biyoyararlanım gösterir (bkz. Bölüm 5.2). Suda dağılılabilen tablettten film kaplı tablete geçildiğinde, film kaplı tablet dozu suda dağılılabilen tabletin dozundan %30 daha düşük olmalı ve en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanmalıdır.

Her iki formülasyon için de karşılık gelen dozlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Tablo 2 Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları için önerilen dozlar

	Film kaplı tablet	Suda dağılılabilen tablet	Karaciğer demir konsantrasyonu (KDK)*		Serum ferritin
Başlangıç dozu	7 mg/kg/gün	10 mg/kg/gün	≥ 5 mg Fe/g ka	veya	>800 mikrogram/l
İzlem					Aylık
Ayarlama adımları (her 3-6 ay)	Artış		≥ 7 mg Fe/g ka	veya	>2.000 mikrogram/l
	3,5-7 mg/kg/gün	5-10 mg/kg/gün			
	Azalış		<7 mg Fe/g ka	veya	≥ 2.000 mikrogram/l
	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			
	Yetişkinler için		değerlendirilmemiştir	ve	≥ 2.000 mikrogram/l
	Pediyatrik hastalar için				
Ara verme			<3 mg Fe/g ka	veya	<300 mikrogram/l
Tedaviye yeniden başlama			Önerilmemektedir		

* KDK demir aşırı yüklenmesini belirlemede tercih edilen metoddur.

Başlangıç dozu

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlarının tedavisinde OXFET® için önerilen başlangıçtaki günlük doz 7 mg/kg vücut ağırlığıdır.

Doz ayarlamaları

Serum ferritinin aylık olarak izlenmesi önerilmektedir. Hastanın KDK 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.

KDK'nin değerlendirilmediği ve serum ferritin düzeyinin ≥ 2.000 mikrogram/L olduğu hastalarda doz uygulaması 7 mg/kg'yi geçmemelidir.

Dozun > 7 mg/kg'ye arttırıldığı hastalarda KDK'nin < 7 mg Fe/g ka veya serum ferritin ≥ 2.000 mikrogram/L olması durumunda dozun 7 mg/kg veya daha altına azaltılması önerilmektedir..

Tedavinin kesilmesi

Vücut demir düzeyi yeterli düzeye ulaştıktan sonra (KDK < 3 mg Fe/g ka veya serum ferritin < 300 mikrogram/L) tedavi kesilmelidir. (Yeterli bir vücut demir düzeyi elde ettikten sonra tekrar demir birikimi olan hastaların yeniden tedavi edilmesi konusunda mevcut veri yoktur ve bu nedenle yeniden tedavi önerilmez.)

Oral kullanım içindir.

Film kaplı tabletler bütün olarak bir miktar suyla birlikte yutulmalıdır. Bütün tableti yutamayacak durumdaki hastalar için, film kaplı tabletler ezilip yumuşak bir yiyecek üstüne, örn. yoğurt veya elma sosu (elma püresi) serpilerek verilebilir.

Film kaplı tabletler günde 1 defa, tercihen her gün aynı saatte ve aç karnına veya hafif bir yemekle birlikte alınmalıdır. (bkz. Bölüm 4.5. ve 5.2)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği

OXFET® böbrek yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır ve kreatinin klerensi < 60 ml/dakika' nın altında olan hastalarda kontrendikedir. (Bkz. Bölümler 4.3. ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

OXFET® şiddetli hepatik bozukluğu (Child-Pugh C) olan hastalarda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler). Orta şiddette hepatik bozukluğu olan (Child-Pugh B) hastalar için başlangıç dozu yaklaşık

%50 oranında azaltılmalıdır ve OXFET® bu hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyonu, bütün hastalarda tedavi başlatılmadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve bundan sonra ayda bir izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Pediyatrik popülasyon

Transfüzyonel demir yüklemesi

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

2-5 yaş aralığındaki pediyatrik hastalarda maruziyet yetişkinlere göre daha düşüktür. (Bölüm 5.2'ye bakınız). Bu sebeple bu yaş grubunda yetişkinlerde uygulanması gereken dozdan daha yüksek bir doz gerekebilir. Ancak başlangıç dozu yetişkinler ile aynı olmalıdır ve bireysel doz ayarlaması yapılarak takip edilmelidir.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi sendromları

Transfüzyon bağımlı olmayan talasemi sendromları olan pediyatrik hastalarda doz 7 mg/kg'ı aşmamalıdır. Bu hastalarda, aylık serum ferritin değerlendirmelerine ek olarak, aşırı şelasyonu önlemek için KDK ve serum ferritin daha yakından izlenmesi çok önemlidir. Serum ferritin 800 mikrogram/l olduğunda KDK üç ayda bir izlenmelidir.

23 aylıktan küçük çocuklarda

23 aylıktan küçük çocuklarda OXFET®'un etkililiği ve güvenliliği saptanamamıştır. Mevcut veri yoktur.

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 saptanamamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda, (Bölüm 4.5'e bakınız).
- Kreatinin klerensi <60mL/dakika olan hastalarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Böbrek fonksiyonu:

Deferasiroks 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 $> \%33$ 'ün üzerinde, bazı durumlarda normal aralığın üst sınırının üzerine çıkan artışlar meydana gelmiştir. Bunların doza bağımlı olduğu görülmüştür.

Serum kreatinin artışı olan hastaların yaklaşık üçte ikisinde değerler, doz ayarlaması ile birlikte $< \%33$ düzeyine dönmüştür. Kalan üçte birlik grupta serum kreatinin artışı her zaman dozun azaltılması ya da kesilmesine yanıt vermemiştir. Deferasiroksun 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 deferasiroks ve/veya düşük oranlarda transfüzyon almakta olan hastalar (erişkin bir hasta için < 7 ml/kg/ay paketlenmiş kırmızı kan hücresi ya da < 2 ünite/ay) için özel dikkat gösterilmelidir. Klinik çalışmalarda, 30 mg/kg'ın üzerine doz yükseltme sonrasında renal advers olaylarda artış gözlenmemiş olmakla birlikte, 21 mg/kg'ın üzerindeki deferasiroks 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, **deferasiroks ile 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..

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

Tablo 3 Renal izlem için doz ayarlaması ve tedavinin kesilmesi

	Serum kreatin		Kreatinin klirensi
Tedaviye başlamadan önce	İki kez(2x)	ve	Bir kez(1x)
Kontrendikasyonlar			< 60 ml/dk
İzlem			
<ul style="list-style-type: none">• Terapinin başlangıcından veya doz değişikliğinden sonraki ilk ayda• Bundan sonra	Haftalık Aylık	ve ve	Haftalık Aylık
Günlük dozun 7 mg/kg/gün azaltılması (film kaplı tablet formülasyonu)			

Diğer nedenlere atfedilemeyen aşağıdaki parametreler ardışık 2 ziyarette gözlenirse,			
Yetişkin hastalar Pediatrik hastalar	Kalan tedavi-öncesi ortalamanın >%33'ü >uygun yaş NÜS**	ve ve/veya	azalma<NAS* (<90 ml/dk) azalma<NAS* (<90 ml/dk)
Tedavi kesilmesi, doz azaltılması sonrası, eğer			
Yetişkin ve pediatrik	Kalan >tedavi öncesi ortalama değer %33	ve/veya	azalma<NAS* (<90 ml/dk)

*NAS: normal aralığın alt sınırı

**NÜS: normal aralığın üst sınırı

Tedavi, klinik koşullara bağlı olarak yeniden başlatılabilir.

Renal tübül fonksiyon belirteçlerinin seviyelerinde anormallikler ortaya çıkarsa ve/veya klinik olarak belirtilmişse, doz azaltma veya kesinti de düşünülebilir:

Proteinüri (test, tedaviden önce ve ay sonra yapılmalıdır)

Diyabetik olmayan ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum ya da ürat, fosfatüri aminoasidüri (gerektiğinde izlem) bulunan glukozüri

Böbrek tubulopatisi, esasen beta talasemisi olan OXFET® ile tedavi edilen çocuklarda ve ergenlerde bildirilmiştir.

Hastalar bir böbrek uzmanına sevk edilmeli ve doz azaltılması ve kesilmesine rağmen aşağıdakiler ortaya çıkarsa, daha ileri özel tetkikler (böbrek biyopsisi gibi) düşünülmelidir:

- Serum kreatininin yüksek önemli derecede yükselmiş olarak kalır ve
- Böbrek fonksiyonunun başka bir belirtecinde kalıcı anormallik (örn., proteinüri, Fanconi Sendromu).

Hepatik fonksiyon

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda karaciğer fonksiyon testi yükselmeleri gözlenmiştir. Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda bazen ölümcül olabilen pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği vakaları, bildirilmiştir. Karaciğer yetmezliğiyle ilgili birçok rapor, önceden var olan karaciğer sirozu da dahil olmak üzere önemli morbiditeye sahip hastaları içermektedir. Bununla birlikte, deferasiroks'un katkıda bulunan veya ağırlaştırıcı faktör olarak rolü göz ardı edilemez (bkz. Bölüm 4.8).

Tedaviye başlamadan önce serum transaminazları, bilirubin ve alkalinin fosfatazın, ilk ay boyunca her 2 haftada bir ve daha sonra aylık olarak kontrol edilmesi önerilir. Serum transaminaz düzeylerinde, diğer nedenlere atfedilemeyen kalıcı ve ilerleyen bir artış varsa, OXFET® kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin nedeni açıklığa kavuşturulduktan veya normal seviyelere döndükten sonra, kademeli doz artışı ile daha düşük dozda yeniden daha düşük bir dozda başlanarak, kademeli doz artırımı yapılması düşünülmelidir.

OXFET[®], şiddetli karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda önerilmemektedir (Child-Pugh Sınıfı C) (bkz. Bölüm 5.2)

Güvenlilik Takibi İçin Öneriler

Test	Takip Sıklığı
Serum kreatinin	Tedaviden önce iki kez. Tedavinin ilk ayında ve doz değişikliği 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 yapıldıktan sonraki ilk ay boyunca her hafta, sonrasında ayda bir.
Proteinüri	Tedaviden önce. sonrasında aylık
Renal tubular fonksiyonu ile ilgili diğer testler (diyabetik olmayanlarda glukozüri, ve serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat seviyesinin düşmesi, fosfatüri, aminoasidüri)	Gerekli olduğunda.
Serum transaminazlar, bilirubin, alkalen 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 (örneğin, yüksek riskli miyelodisplastik sendromlar), eşlik eden hastalıklar advers olay riskini artırabildiğinde, OXFET[®]'in yararı sınırlı olabilir ve risklere göre daha düşük olabilir. Sonuç olarak, bu hastalarda OXFET[®] ile tedavi önerilmez.

Yaşlı hastalarda olumsuz (advers) reaksiyonların sık olması (özellikle ishal) nedeniyle dikkatli olmalıdır.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi çocuklarında veriler çok sınırlıdır (Bkz. Bölüm 5.1). Sonuç olarak, OXFET[®] tedavisi, pediatrik popülasyondaki advers reaksiyonları saptamak ve demir yükünü takip etmek için yakından izlenmelidir. Buna ek olarak, transfüzyona bağımlı talasemisi olmayan OXFET[®]'li çocukları tedavi etmeden önce doktor, bu tür hastalarda uzun süreli maruz kalmanın sonuçlarının bilinmediğini bilmelidir.

Gastrointestinal bozukluklar

Erken gastrointestinal ülserasyon ve kanama, deferasiroks alan çocuklar ve ergenler dahil hastalarda bildirilmiştir. Bazı hastalarda multipl ülserler gözlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Sindirim perforasyonu ile komplike olan ülserler rapor edilmiştir. Ayrıca, ölümcül gastrointestinal hemorajilerin, özellikle hematolojik maligniteler ve/veya düşük trombosit sayısı olan yaşlı hastalarda rapor edilmiştir. Hekimler ve hastalar, OXFET[®] tedavisi sırasında gastrointestinal ülserasyon ve kanamaların bulgu ve belirtileri konusunda uyanık olmalı ve

ciddi bir gastrointestinal advers reaksiyon şüphesi varsa derhal ek değerlendirme ve tedavi başlatılmalıdır. Antikoagülan alan hastalarda ve 50 000/mm³'ün (50 x 10⁹/l) altındaki trombosit sayıları olan hastalarda, OXFET® alan hastalarda, NSAID'ler, kortikosteroidler veya oral bisfosfonatlar gibi, ülserojenik potansiyeli bilinen maddelerle birlikte dikkatli olunmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5)..

Deri hastalıkları

OXFET® tedavisi sırasında deri döküntüleri görülebilir. Çoğu vakada döküntüler kendiliğinden düzelir. Tedavinin kesilmesi gerekli olabileceği zaman, döküntü geçtikten sonra, tedaviye düşük dozda yeniden başlandıktan sonra kademeli doz artırımı yapılabilir. Şiddetli durumlarda bu yeniden başlanan kısa süreli oral steroid uygulamasıyla birlikte yapılabilir. Pazarlama sonrası Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) vakaları bildirilmiştir. DRESS (eozinofili ile uyuşturucu reaksiyonu ve sistemik semptomlar) dahil olmak üzere daha ciddi cilt reaksiyonlarının riski göz ardı edilemez. SJS veya başka ciddi cilt reaksiyonlarından şüphelenilirse, OXFET® derhal kesilmelidir ve yeniden atılmaması gerekir.

Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Deferasiroks almakta olan hastalarda ciddi hipersensitivite reaksiyonlarının (anafilaksi ve anjiyoödem gibi) olduğu olgular bildirilmiştir; olguların çoğunda reaksiyon tedavinin ilk ayı içinde başlar (bkz. Bölüm 4.8). Bu gibi reaksiyonlar oluşursa, OXFET® uygulamadan vazgeçilmeli ve uygun tıbbi müdahale yapılmalıdır. Anafilaktik şok riskinden dolayı hipersensitivite reaksiyonu geçiren hastalarda deferasiroks tekrar kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Görme ve işitme

İşitsel (işitme kaybı) ve göz (lens opasiteleri) rahatsızlıkları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İşe başlamadan önce ve düzenli aralıklarla (12 ayda bir) işitsel ve oftalmik testler (fundoskopi dahil) önerilir. Tedavi sırasında rahatsızlıklar görülürse, dozda azaltma ya da kesinti düşünülebilir.

Kan hastalıkları

Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda lökopeni, trombositopeni veya pansitopeni (veya bu sitopenilerin şiddetlenmesi) ve şiddetli anemi olduğuna dair pazarmalama-sonrası bildirimler mevcuttur. Bu hastaların çoğunda sıklıkla kemik iliği yetmezliği ile ilişkili olan önceden var olan hematolojik bozukluklar bulunmaktadır. Bununla birlikte, katkıda bulunan veya ağırlaştırıcı bir rolü olduğu dışlanamaz. Açıklanamayan sitopeni gelişen hastalarda tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer hususlar

Hastanın tedaviye cevabını değerlendirmek için serum ferritin'in aylık olarak izlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.2). Serum ferritin, sürekli olarak 500 mikrogram/l'nin altında (transfüzyonel aşırı demir yükünde) veya 300 mikrogram/l'nin altına düşerse (transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromlarında) tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Serum kreatinin, serum ferritin ve serum transaminazları için yapılan testlerin sonuçları kaydedilmeli ve eğilimler için düzenli olarak değerlendirilmelidir.

İki klinik çalışmada deferasiroks ile tedavi edilen çocuk hastaların büyüme ve cinsel gelişimlerinin 5 yıla kadar etkilenmediği saptanmıştır. (bkz. Bölüm 4.8). Bununla birlikte, transfüzyonel aşırı demir yüklü pediatrik hastaların tedavisinde genel önlem olarak, vücut ağırlığı, boy ve cinsel gelişim, tedaviden önce ve düzenli aralıklarla (12 ayda bir) izlenmelidir.

Kardiyak disfonksiyon, aşırı demir aşırı yüklenmesinin bilinen bir komplikasyonudur. OXFET® ile uzun süreli tedavi sırasında aşırı demir yüklemesi olan hastalarda kardiyak fonksiyon izlenmelidir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Deferasiroks'un diğer demir şelatörleriyle birlikte güvenliliği sağlanamamıştır. Bu nedenle, diğer demir şelatör terapileri ile kombine edilmemelidir (bkz. Bölüm 4.3).

Yemekle etkileşim

Deferasiroks film kaplı tabletlerin C_{max} 'ları yağ oranı yüksek bir yemekle birlikte alındığında (%29 oranında) artmıştır. OXFET® film kaplı tabletler, tercihen her gün aynı saatte aç karına veya hafif bir öğünde alınabilir (bkz. Bölüm 4.2. ve 5.2).

OXFET® sistemik maruziyetini azaltabilecek ajanlar

Deferasiroks metabolizması UGT enzimlerine bağlıdır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada deferasiroks (30 mg/kg'lık tekli doz, dağılılabılır tablet formülasyonu) ve güçlü UGT rifampisin (600 mg/gün tekrarlanan doz) eşzamanlı uygulanması deferasiroks maruziyetinde 44 azalma ile sonuçlanmıştır (%90 CI:%37-%51). Bu nedenle, OXFET®'in güçlü UGT indükleyicileri (örneğin rifampisin, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, ritonavir) ile birlikte kullanımı, OXFET® etkililiğinde bir azalmaya neden olabilir. Hastanın serum ferritini, kombinasyon sırasında ve sonrasında izlenmeli ve gerekirse OXFET®'in dozu ayarlanmalıdır.

Enterohepatik döngünün düzeyini belirlemek için yapılan mekanistik bir çalışmada, kolestramin deferasiroks maruziyetini anlamlı olarak azaltmıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Midazolam ve CYP3A4 tarafından metabolize edilen diğer ajanlarla etkileşim

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada, deferasiroks dispersiyon haline getirilebilen tabletlerin ve midazolamın (CYP3A4 prob substratı) eşzamanlı olarak verilmesi, midazolam maruziyetinin%17 oranında (%90 GA:%8-%26) azalmasına neden olmuştur. Klinik ortamda, bu etki daha belirgin olabilir. Bu nedenle, etkinlikte azalma olasılığına bağlı olarak, deferasiroks CYP3A4 yoluyla metabolize olan maddelerle (örn., Siklosporin, simvastatin, hormonal kontraseptif ajanlar, bepridil, ergotamin) birlikte uygulanırken dikkatli olunmalıdır..

CYP2C8 tarafından metabolize edilen repaglinid ve diğer ajanlarla etkileşim

Sağlıklı bir gönüllü çalışmada, tek doz 0,5 mg olarak verilen bir CYP2C8 substrat olan repaglinid ile birlikte deferasiroks'ın ılımlı bir CYP2C8 inhibitörü (günde 30 mg/kg, dağılan

tablet formülasyonu) olarak eş zamanlı olarak uygulanması, repaglinid EAA ve Cmax'ı yaklaşık olarak artırdı 2-3 kat (%90 CI [2,03-2,63]) ve 1.6 kat (%90 CI [1,42-1,84]) idi. Repaglinid için 0,5 mg'dan fazla dozajlar ile etkileşim kurulmadığından, deferasiroks ile repaglinid'in birlikte kullanımını önlenmelidir. Kombinasyon gerekli görünüyorsa, dikkatli klinik ve kan şekeri monitorizasyonu yapılmalıdır (bakınız bölüm 4.4). Deferasiroks ile paklitaksel gibi diğer CYP2C8 substratları arasındaki etkileşim hariç tutulamaz.

Teofilin ve CYP1A2 tarafından metabolize edilen diğer ajanlarla etkileşim

Sağlıklı bir gönüllü çalışmada, bir CYP1A2 inhibitörü (30 mg/kg/gün tekrarlanan doz, dağılıbilir tablet formülasyonu) ve CYP1A2 substrat teofilin (120 mg'lık tek doz) olarak deferasiroksun birlikte uygulanması, teofilin EAA'sının artmasına neden olmuştur %84 (%90 CI:%73 ila%95). Tek doz Cmaks etkilenmemiştir, ancak teofilin Cmaks artışının kronik dozlarda görülmesi beklenir. Bu nedenle deferasiroks'un teofilinle birlikte kullanılması önerilmez. Deferasiroks ve teofilin birlikte kullanılıyorsa, teofilin konsantrasyonunun ve teofilin dozunun azaltılmasının izlenmesi düşünülmelidir. Deferasiroks ve diğer CYP1A2 substratları arasındaki bir etkileşim dışlanamaz. CYP1A2 tarafından ağırlıklı olarak metabolize olan ve dar terapötik indeksi (örneğin klozapin, tizanidin) olan maddeler için teofilin için de aynı tavsiyeler geçerlidir.

Diğer bilgiler

Deferasiroks ve alüminyum içeren antasid preparatlarının eşzamanlı uygulanması resmi olarak incelenmemiştir. Deferasiroks, demirden daha alüminyum için daha düşük afiniteye sahip olsa da, deferasiroks tabletlerini alüminyum içeren antasid preparatları ile alması önerilmez.

Deferasiroks'ın, ülserojen potansiyeli bilinen, yüksek dozda asetilsalisilik asit de dahil olmak üzere NSAID'ler, kortikosteroidler veya oral bisfosfonatlar gibi eş zamanlı olarak kullanılan maddelerle gastrointestinal toksisite riski artabilir (bkz. Bölüm 4.4). Deferasiroks'un antikoagülanlarla birlikte uygulanması gastrointestinal hemoraji riskini de arttırabilir. Deferasiroks bu maddelerle birleştirildiğinde yakın klinik izleme 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)

OXFET® , hormonal kontraseptiflerin etkisini azaltabilir (bkz. 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri). Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınların, OXFET® kullanırken kontrasepsiyon için ilave veya alternatif hormonsuz yöntemler kullanmaları önerilir.

Gebelik dönemi

Önlem olarak OXFET® gebelerde, açıkça gerekli olmadığı sürece kullanılmamalıdır. Deferasiroksun gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Hayvanlarda, dişi ve erkek fertilitesi üzerinde advers etki bulunmamıştır. İnsanlar için veri mevcut değildir..

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, fertilitite veya üreme üzerinde daha başka etkilere neden olmamıştır (Bkz bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

OXFET®'in araç ve makine kullanımı üzerinde az bir etkisi vardır. Ender görülen bir advers etki olarak baş dönmesi (sersemlik hali) bildiren hastalar araç veya makine kullanırken ihtiyatlı olmalıdır (bkz bölüm 4.8. İstenmeyen etkiler).

4.8. İstenmeyen etkiler

Transfüzyona bağlı kronik demir yüklenmesi olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, hastaların %26 kadarında gelişen ve daha çok bulantı, kusma, ishal veya karın ağrısı şeklinde olan gastrointestinal hastalıklarla, hastaların yaklaşık %7'sinde görülen deri döküntüsü, uzun süreli deferasiroks tedavisi sırasında erişkin ve pediatrik hastalarda en fazla bildirilen advers reaksiyonlardandır. 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. Serum kreatininin

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).

Beş yıla kadar süreli dört açık etiketli çalışmada ve iki randomize klinik çalışmada tedavi edilen, transfüzyona bağlı aşırı demir yüklenmesi olan 2.102 erişkin ve pediyatrik beta-talasemi hastasının geriye dönük bir meta-analizinde, tedavinin ilk yılı sırasında erişkin hastalarda %13.2'lik (%95 GA:-%14.4. ila-%12.1; n=935) ve pediyatrik hastalarda %9.9'luk (%95 GA:-%11.1 ila-%8.6; n=1,142) ortalama kreatinin klirensi düşüşü gözlemlenmiştir. Bir yıldan uzun süreyle takip edilen bir hasta alt kümesinde (n=250, beş yıla kadar), takip eden yıllarda ortalama kreatinin klirensinde başkaca bir düşüş gözlenmemiştir.

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklenmesi olan hastalarda yapılan 1 yıllık, randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; ishal (%9,1), döküntü (%9,1) ve bulantı (%7,3), 10 mg/kg/gün deferasiroks alan hastalar tarafından bildirilen çalışma ilacı ile ilişkili en sık advers olaylar olmuştur. 10 mg/kg/gün deferasiroks alan hastaların %5,5'i ve %1,8'i, sırasıyla anormal serum kreatinin ve kreatinin klirensi değerleri bildirmiştir. 10 mg/kg/gün deferasiroks ile tedavi edilen hastaların %1,8'inde, karaciğer transaminazlarında başlangıca göre 2 kat fazla ve normal üst sınırın 5 katı artışlar bildirilmiştir.

Klinik çalışmalarda, deferasiroks 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)..

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Pansitopeni¹, trombositopeni¹, anemi kötüleşmesi¹, nötropeni¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anafilaksi 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 (sersemlik hali)

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: katarakt, makülopati

Seyrek: Optik nörit

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: sağırılık

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Faringolaringeal ağrı

Gastrointestinal hastalıklar

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

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

Seyrek: Özofajit

Bilinmiyor: Gastrointestinal perforasyon¹, akut pankreatit

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Transaminazlarda artış

Yaygın olmayan: Hepatit, kolelityazis

Bilinmiyor: Karaciğer yetmezliği¹

Deri ve deri-altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü, kaşıntı

Yaygın olmayan: Pigmentasyon bozukluğu

Bilinmiyor: Stevens-Johnson Sendromu¹, lökositoklastik vaskülit¹, ürtiker¹, eritema multiforme¹, alopesi¹, toksik epidermal nekroliz (TEN)¹

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Çok yaygın: Kan kreatinin düzeylerinin yükselmesi

Yaygın: Proteinüri

Yaygın olmayan: Renal tübülopati (Fanconi sendromu), glikozüri

Bilinmiyor: Akut renal bozukluk¹, tübülointerstisyel nefrit¹, nefrolitiazis¹, renal tübüler nekroz¹

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Ateş, ödem, bitkinlik

¹ Pazarlama sonrası deneyimi sırasında yan etkiler bildirilmiştir. Bunlar, tıbbi ürüne maruz kalma sıklığını veya nedensel ilişkiyi güvenilir bir şekilde tespit etmenin her zaman mümkün olmadığı spontane raporlardan oluşmaktadır.

Belirtilen yan etkilerin tanımlanması

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 dağılılabilen tablet ile bazen ölümcül seviyede olan karaciğer yetmezliği bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Pazarlama sonrası metabolik asidoz raporları alınmıştır. Bu hastaların büyük çoğunluğunda renal bozukluk, renal tübülopati (Fanconi sendromu) veya diyare ya da asit baz dengesi bozukluğunun bilinen bir komplikasyon olduğu rahatsızlıklar mevcuttur (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Altta yatan safra koşulları ile ilgili kayıt olmaksızın ciddi akut pankreatit vakalar gözlenmiştir. Diğer demir şelasyon tedavilerinde olduğu gibi, deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda yüksek frekans işitme kaybı ve mercekli opasiteler (erken katarakt) nadir olarak gözlenmektedir (bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Transf üzyonel aşırı demir yüklemesinin de kreatinin klirensi

Transversal demir yüklemesi olan 2.102 erişkin ve pediatrik beta talasemi hastasının deferasiroks dispersiyonlu tabletlerle beş randomize ve dört açık etiketli çalışmada beş yıla kadar sürecek bir süre için retrospektif olarak yapılan bir meta-analizde erişkinlerde ortalama kreatinin klirensi azalması %13.2'dir Çocuk hastalarda birinci yılda hastalar (%95 GA-%14.4-%12,1; n = 935) ve %9.9 (%95 CI:-%11,1--%8.6, n = 1.142) görülmüştür. Beş yıla kadar süreyle takip edilen 250 hastada ortalama kreatinin klirens düzeylerinde bir düşüş görülmemiştir.

Transf üzyona bağlı olmayan talasemi sendromlu hastalarda klinik çalışma

Transfüzyona bağlı olmayan talasemi sendromları ve demir yüklemesi (dağılılabılır tabletler 10 mg/kg/gün dozunda), diyare (%9,1), kızarma (%9,1) ve bulantı (7,3) olan hastalarda yapılan 1 yıllık bir çalışmada %) En sık çalışma ilacıyla ilişkili advers olaylardır. Anormal serum kreatinin ve kreatinin klirens değerleri hastaların sırasıyla %5,5 ve %1,8'inde bildirilmiştir. Karaciğer transaminazlarının başlangıç seviyesinin 2 katından ve normalin üst sınırının 5 katından yüksekliği, hastaların %1,8'inde bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon

Yapılan iki klinik çalışmada deferasiroks ile tedavi edilen çocuk hastaların büyüme ve cinsel gelişimleri 5 yıla kadar etkilenmemiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Transfüzyonel hemosideroz ile 2 ila 6 yaş arasındaki 267 çocuğun deferasiroks aldığı 5 yıllık bir gözlemsel çalışmada, 2-6 yaş arasındaki pediatrik hastalarda OXFET®'in güvenilirlik ve tolerabilite profilinde klinik olarak anlamlı bir farklılık yoktu (%3,1) serum kreatinin düzeyinde%33'ün üstünde ve üst sınırın üstünde olan artış (%3,1) ve alanine aminotransferazın (ALT) üstten 5 kattan fazla yükselmesi de dahil olmak üzere, yetişkin ve yaşlı pediatrik popülasyonun genel erişkiisiyle karşılaştırıldığında Normalin sınırı (%4,3). ALT ve aspartat aminotransferazdaki tekli olaylar, çalışmayı tamamlayan 145 hastanın sırasıyla%20,0 ve %8,3'ünde bildirilmiştir.

Diyare, yaşlı hastalardan 2-5 yaş arası pediatrik hastalarda daha sık bildirilmektedir.

Böbrek tubülopati, esasen deferasiroks ile tedavi edilen beta talasemi olan çocuklarda ve ergenlerde bildirilmiştir. Pazarlama sonrası raporlarda, Fanconi sendromu bağlamında çocuklarda metabolik asidoz vakalarının büyük bir kısmı meydana gelmiştir.

Özellikle çocuklar ve ergenlerde 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 deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonununun 80 mg/kg'lık tek dozları 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 niteliği 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 deferasiroks (suda dağılabilen tablet formülasyonu); kilo başına vücuttan günde sırasıyla 0,119, 0,329 ve 0,445 mg demir uzaklaştırılmasını sağlamıştır.

Klinik etkililik ve güvenilirlik

Klinik çalışmalar suda dağılabilen tablet formülasyonu ile yürütülmüştür.

Deferasiroks, 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 deferasiroks suda dağılabilen tablet formülasyonun bir yıl boyunca kullanılması; vücuttaki total demiri işaret eden göstergelerde azalma sağlamış; karaciğerdeki demir konsantrasyonunu sırasıyla ortalama-0,4 ve-8,9 mg Fe/gram karaciğer dokusu (biyopsi kuru ağırlığı) azaltmış ve serum ferritin düzeylerinin ortalama olarak sırasıyla-36 ve-926 mikrogram/L azalmasına neden olmuştur. Aynı dozlardaki vücuttan atılan demir: vücuda giren demir oranlarının sırasıyla 1,02 ve 1,67 olması, sırasıyla net demir dengesinin ve vücuttan demir uzaklaştırılmasının sağlandığını göstermiştir. deferasiroks, daha başka anemileri olan, demir yükü mevcut hastalarda da benzer terapötik yanıtlar sağlamıştır. Günde 10 mg/kg suda dağılabilen tablet formülasyonun 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 kullanan sınırlı klinik veriler (başlangıçta kardiyak fonksiyonu normal olan 29 hasta) deferasiroks ile 10-30 mg/kg/gün (dağılabilir tablet formülasyonu) 1 yıl süreyle uygulanmasının kalpteki demir seviyelerini de azaltabileceğini göstermektedir (ortalama olarak, MRI T2 *, 18,3'den 23,0 milisaniyeye yükseldi)..

Beta talasemi ve transfüzyonel demir aşırı yükü çeken 586 hastadaki temel karşılaştırmalı çalışmanın temel analizi, toplam hasta popülasyonunun analizinde deferasiroks dispersiyonlu tabletlerin deferoksamin'den daha kötü sonuç vermediğini (non-inferior) göstermiştir Bu çalışmanın post-hoc analizinden anlaşılacağı üzere, deferasiroks dispersiyonlu tabletler (20 ve 30 mg/kg) veya deferoksamin (35 ila 50 mg) ile tedavi edilen karaciğer demir konsantrasyonu ≤ 7 mg Fe/g ka olan hastaların alt grubunda/Kg), gayri-niteliksiz kriterlere ulaşılmıştır. Bununla birlikte, deferasiroks dispersiyonlu tabletler (5 ve 10 mg/kg) veya deferoksamin (20 ila 35 mg/kg) ile tedavi edilen karaciğer demir konsantrasyonu < 7 mg Fe/g ka olan hastalarda, dengesizlik nedeniyle inferiorite belirlenmemiştir İki şelatörün dozlanması. Bu dengesizlik, deferoksamin kullanan hastaların, belirtilen doz protokolünden

daha yüksek olsa bile çalışma öncesi dozlarında kalmalarına izin verilmesi nedeniyle meydana gelmiştir. Bu temel çalışmaya 6 yaşın altındaki 56 hasta katıldı ve bunların 28'inde deferasiroks dispersible tabletler alındı.

Klinik öncesi ve klinik araştırmalardan, deferasiroks dispersiyonlu tabletlerin 2: 1'lik bir doz oranında (yani deferoksamin dozunun sayısal olarak yarısı olan deferasiroks dağılıbilir tabletlerin bir dozu) kullanıldığında deferoksamin kadar aktif olabileceği görülmüştür. Deferasiroks film kaplı tabletler için, 3: 1'lik bir doz oranı düşünülebilir (yani, deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte biri olan deferasiroks film kaplı tabletlerin bir dozu). Bununla birlikte, bu doz önerisi klinik çalışmalarda prospektif olarak değerlendirilmemiştir.

Buna ek olarak, çeşitli nadir anemiler veya orak hücre hastalığına sahip karaciğer demir konsantrasyonu ≤ 7 mg Fe/g ka olan hastalarda, deferasiroks vücuttaki toplam demiri dispersiyon haline getirilebilir. Ortalama olarak karaciğer demir konsantrasyonu, deferasiroks dispersiyonlu tabletlerle (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) 3,80 mg Fe/g ka azalmıştır ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 0,38 mg Fe/g ka artmıştır ($p < 0,001$). Deferasiroks dispersiyonlu tabletlerle (başlangıç dozu 10 mg/kg/gün) ortalama olarak serum ferritin 222,0 mikrogram/l oranında azaldı ve plasebo ile tedavi edilen hastalarda 115 mikrogram/l artmıştır. ($p < 0,001$).

EMA, şelasyon tedavisi gerektiren kronik demir aşırı yükünün tedavisinde, çocuk nüfusunun bir veya daha fazla alt kümesinde OXFET® ile yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünü ertelemiştir (bkz. Pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Deferasiroks film kaplı tabletler, deferasiroks suda dağılılabilen tablet formülasyonuna kıyasla daha yüksek biyoyararlanım göstermektedir. Dozun ayarlanmasından sonra, film kaplı tablet formülasyonu (360 mg dozda), açlık koşullarında plazma konsantrasyon zaman eğrisinin (EAA) altındaki ortalama bölgeye göre deferasiroks dağılıbilir tabletlere (500 mg dozuna) eşdeğerdir. C_{max} %30 arttı (%90 CI: %20,3- %40,0); Bununla birlikte, klinik bir maruziyet/yanıt analizi, böyle bir artışın klinik olarak ilgili etkilerine dair hiçbir kanıt ortaya koymamıştır.

Emilim

Deferasirox (suda dağılılabılır tablet formülasyonu) yaklaşık 1,5 ila 4 saat arasındaki maksimum plazma konsantrasyonuna (t_{max}) ortalama süre ile oral uygulama sonrasında emilir. Deferasiroksun (suda dağılılabılır tablet formülasyonu) mutlak biyoyararlanımı (EAA), intravenöz bir dozla karşılaştırıldığında yaklaşık %70'tir. Film kaplı tablet formülasyonunun mutlak biyoyararlanımı belirlenmemiştir. Deferasiroks film kaplı tabletlerin biyoyararlanımı dağılıbilir tabletlere kıyasla %36 daha fazladır.

Film kaplı tabletlerin sağlıklı gönüllülere açlık koşullarında ve az yağlı (yağ içeriği $< 10\%$ kalori) ya da yüksek yağ (yağ içeriği $> 50\%$ kalori içeriği) olan yemek yeme testi çalışması, EAA ve C_{max} , az yağlı bir yemekten sonra hafifçe azaldı (sırasıyla %11 ve %16). Yüksek yağlı bir yemekten sonra EAA ve C_{max} arttı (sırasıyla %18 ve %29). Formülasyondaki değişikliğe bağlı olarak ve yüksek yağlı bir öğün etkisinden dolayı

C_{maks} 'teki artışlar katkı sağlayabilir ve bu nedenle film kaplı tabletlerin boş bir karnında veya hafif bir yemekle alınması önerilir.

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 barsakta dekonjugasyonu ve tekrar emilimi (enterohepatik dolaşım) olasıdır. Deferasiroksun ana metabolik yolak glukuronidasyonu, öncelikle UGT1A1 ve daha az olarak UGT1A3 tarafından gerçekleştirilir. Deferasiroksun insanlarda CYP450 aracılığıyla gerçekleşen (oksidatif) metabolizması, minör düzeyde (dozun yaklaşık %8'i) 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. Deferasiroksun safrayla atılmasında MRP2 ve MXR taşıyıcılar (BCRP) rol alır.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Kararlı durum halinde deferasiroksun C_{maks} and EAA0-24saat değerleri dozla yaklaşık olarak lineer bağlantılı şekilde artar. Çoğul dozları izleyen birikim faktörü, 1,3-2,3'tür.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon

Ergenlerin (12-δ 17 yaş) ve çocukların (2-<12 yaş) tek ve çoklu dozlardan sonra deferasiroksa maruziyetinin erişkinlerdekinden düşük olduğu bulunmuştur. Altı yaşından küçük çocuklardaki maruziyet, erişkinlerdekinden %50 kadar daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Cinsiyet

Kadınlarda deferasiroksun görünürdeki klerensi, erkeklere kıyasla %17,5 oranında daha azdır. Deferasiroks dozu her hastada, alınan terapötik cevaba bakılarak ayarlandığından bunun, klinikte herhangi bir sonuca yol açması beklenmez.

Geriatrik popülasyon

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

Karaciğer/Böbrek yetmezliği

Deferasiroksun farmakokinetiği, böbrek yetmezliği olan hastalarda incelenmemiştir.

Hafif hepatik bozukluğu (Child Pugh A) olan 6 gönüllüde deferasiroks suda dağılabilen tabletin ortalama EAA değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değere kıyasla %16 oranında artmışken, orta şiddette hepatik bozukluğu (Child-Pugh B) olan 6 gönüllüde deferasiroksun EAA değeri normal hepatik fonksiyona sahip 6 gönüllüde bulunan değer kıyasla %76 oranında artmıştır. Hafif veya orta şiddette hepatik bozukluğu olan gönüllülerde deferasiroksun ortalama C_{max} değeri normal hepatik fonksiyona sahip gönüllülerde bulunan değere kıyasla %22 oranında artmıştır. Şiddetli hepatik bozukluğun (Child-Pugh C) etkisi sadece bir hastada değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli ve bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

- Mikrokristalin selüloz 101
- Mikrokristalin selüloz 102
- Povidon K30
- Krospovidon XL 10
- Poloksamer 188
- Kolloidal silikon dioksit

- Magnezyum stearat
- Hidroksipropil metilselüloz
- Titanyum dioksit
- Makrogol/Peg
- Talk
- FD&C Mavi #2/İndigo Karmen Alüminyum Lak

6.2. Geçimsizlikler

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

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30 veya 90 film kaplı tablet, şeffaf PVC/PE/PVDC/Al Folyo blister ambalajda, karton kutu kullanma talimatı ile birlikte ambalajlanır

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

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok.
No: 16 34382 Şişli-İSTANBUL

0212 220 64 00

0212 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI

2019/114

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

29.05.2019

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-