

▼ Deferasiroks İçeren Film Kaplı Tabletler Tedavisine İlişkin Hekimler İçin Önemli Bilgiler Kılavuzu

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 312 218 30 00, 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

İçindekiler

1. Deferasiroks içeren film kaplı tabletler nedir?	2
2. Formülasyonlar – İlaç kullanım hatalarını minimize etmek için film kaplı tablet ve suda dağılabilen tablet arasındaki önemli farklılıklar	3
3. Endikasyon için doz uygulaması – İlaç kullanım hatası olasılığını minimize etmek için önemli farklılıklar	5
3.1 Film kaplı tabletler	5
3.1.1 Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) hastalarında doz uygulaması	5
3.1.2 Transfüzyona bağlı kronik aşırı demir yükü olan hastalar için doz uygulaması	6
3.2 Suda dağılabilen tabletler	7
3.2.1 NTDT'li hastalar için doz uygulaması	7
3.2.2 Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan hastalar için doz uygulaması	8
4. Güvenlilik ve önemli izlem gereklilikleri	9
4.1 Pediyatrik hastalarda uzun dönem kullanımın bilinmeyen sonuçları	9
4.2 Serum kreatininde düzeyinde doza bağlı artış	9
4.3 Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme	12
4.4 İşitme (işitme kaybı)	12
4.5 Oküler (lens opasiteleri) bozukluklar	13
4.6 NTDT'de aşırı şelasyon	13
5. Diğer izlem önerileri ve önlemleri	14

1. Deferasiroks içeren film kaplı tabletler nedir?

Endikasyonlar

Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü

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

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler ayrıca transfüzyona bağımlı olmayan talasemi semptomları (α -talasemi intermedia, β -talasemi intermedia, hafif-orta klinik bulgu veren birlikte geçişli talasemiler) olan 10 yaş ve üzerindeki hastalarda kronik demir yüklenmesinin (karaciğer demir konsantrasyonunun ≥ 5 mg/g kuru ağırlık (ka) veya serum ferritin düzeyinin >800 $\mu\text{g/l}$ olması) tedavisinde endikedir. Karaciğer demir konsantrasyonu <3 mg/g kuru ağırlık veya serum ferritini <300 $\mu\text{g/l}$ olduğunda tedavi sonlandırılır.

Kontrendikasyonlar

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler, etkin maddeye veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda,

Diğer demir şelatör tedavileri ile kombinasyonların güvenliliği saptanmamış olduğundan, bu tip kombinasyonlarda,

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler, tahmini kreatinin klerensi (CrCl) değeri <60 ml/dakika olan hastalarda kontrendikedir.

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler etki mekanizması

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler, oral yoldan etkili, demir (III) selektivitesi yüksek bir şelatördür. Demire 2:1 oranında yüksek affiniteyle bağlanan, tridentat bir ligand niteliği taşıyan deferasiroks içeren film kaplı tabletler, 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.

Bu kitapçığın amacı

Bu kitapçık deferasiroks içeren film kaplı tabletleri reçete eden hekimler içindir. Potansiyel güvenlilik risklerini minimize etmek için deferasiroks içeren film kaplı tabletler ile tedavi edilen hastaların pozolojisi ve izlenmesi hakkında ayrıntılı bilgi sağlar.

2. Formülasyonlar-ilaç kullanım hatalarını minimize etmek için film kaplı tablet ve suda dağılabilen tablet arasındaki önemli farklılıklar



Deferasiroksa ait iki formülasyon mevcuttur: Deferasiroks içeren film kaplı tablet ve deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet, her iki formülasyonun da 3 farklı yitiliği mevcuttur.

- Film kaplı tablet: 90 mg, 180 mg ve 360 mg
- Suda dağılabilen tablet: 125 mg, 250 mg ve 500 mg

Her iki formülasyon da aynı etkin maddeyi içerir (deferasiroks).

- Deferasiroks içeren film kaplı tablet, deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet formülasyonuna kıyasla daha yüksek biyoyararlanım gösterir.
- İki formülasyon tablet formu, rengi, boyutu ve ambalajı ile farklılık gösterirler.

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tableten film kaplı tablete geçerken, farklı pozoloji ve uygulama yöntemi seçilmelidir.

Deferasiroks içeren film kaplı tablet ve suda dağılabilen tablet arasındaki önemli farklılıklar	
Deferasiroks içeren film kaplı tablet	Deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet
Yitilikler: 90 mg, 180 mg, 360 mg (mavi renkli, bir yüzü baskılı, oval film kaplı tabletler)	Yitilikler: 125 mg, 250 mg, 500 mg (beyaz-beyazımsı, yuvarlak, düz, kenarları eğimli tabletler)
Aç karnına veya hafif bir yemekle birlikte alınmalıdır. Tabletler bir miktar su ile yutulmalıdır. Bütün tableti yutamayacak durumdaki hastalar için, film kaplı tabletler ezilip yumuşak bir yiyecek üstüne, örn. yoğurt veya elma sosu (elma püresi) serpilerek verilebilir. Doz derhal ve tamamen tüketilmeli ve daha sonra kullanılmak üzere saklanmamalıdır. Film kaplı tabletler günde 1 defa, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır. Laktoz içermez.	Aç karnına, yemekten en az 30 dakika önce alınmalıdır. Suda dağılabilen 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. Suda dağılabilen tabletler günde 1 defa tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır. Laktoz içerir.
 Gösterilen tabletler gerçek boyutlarında değildir.	

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletlerden film kaplı tabletlere geçiş

Film kaplı tabletlerin dozunun suda dağılabilen tabletlerin dozundan %30 daha düşük olacak şekilde en yakın miktarı içeren tam tablet dozuna yuvarlanarak uygulanması gerekir.

Doz uygulama hatalarını önlemek için reçetenin; formülasyon tipini (film kaplı tablet ya da suda dağılabilen tablet) ve günlük hesaplanan dozu suda dağılabilen tablet ya da film kaplı tablet yitiliği ile belirtmesi önemlidir.

Deferasiroks içeren film kaplı tablet ve suda dağılabilen tablet arasında doz karşılaştırması	
Deferasiroks içeren film kaplı tablet	Deferasiroks içeren suda dağılabilen tablet
Doz aralığı: 7-28 mg/kg/gün; hesaplanır ve en yakın tablete yuvarlanır.	Doz aralığı: 10-40 mg/kg/gün; hesaplanır ve en yakın tablete yuvarlanır.
Doz ayarlaması: 3.5-7 mg/kg/gün'e artırımlar	Doz ayarlaması: 5-10 mg/kg/gün'e artırımlar
Terapötik doz aralığı: 7 mg/kg/gün 14 mg/kg/gün ^a 21 mg/kg/gün 28 mg/kg/gün ^b	Terapötik doz aralığı: 10 mg/kg/gün 20 mg/kg/gün ^a 30 mg/kg/gün 40 mg/kg/gün ^b
21 mg/kg/gün transfüzyonel aşırı demir yüklemesi alan 50 kg hasta için hesaplanan günlük doz örneği: 21 mg/kg/gün x 50 kg = 1050 mg/gün Üç (3) 360 mg tablet	21 mg/kg/gün transfüzyonel aşırı demir yüklemesi alan 50 kg hasta için hesaplanan günlük doz örneği: 30 mg/kg/gün x 50 kg = 1500 mg/gün Üç (3) 500 mg tablet

^aNTDT hastaları için önerilen maksimum doz.

^bTransfüzyonel demir yüklemesi olan hastalar için önerilen maksimum doz.

3. Endikasyon için doz uygulaması-ilaç kullanım hatası olasılığını minimize etmek için önemli farklılıklar

3.1 Film kaplı tabletler

3.1.1 Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) hastalarında doz uygulaması

- Deferasiroks film kaplı tablet için önerilen başlangıç dozu: 7 mg/kg/gün vücut ağırlığı
- >14 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir.
- NTDT hastalarında deferasiroks içeren film kaplı tabletler ile yalnızca bir kür tedavi önerilmektedir.
- Uygun tedavinin sağlanması için hastalarınızı düzenli olarak takip ediniz.

Deferasiroks içeren film kaplı tablet: Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi hastaları için başlangıç dozu ve doz ayarlaması			
BAŞLAMA	DOZ ARTIMI	DOZ AZALTIMI	TEDAVİNİN KESİLMESİ
Tedaviye başlama deferasiroks ^a	Gereken durumlarda hedefe ulaşmak için doz artırılır. Aylık izleme	Aşırı şelasyonu önlemek için doz azaltılır. Aylık izleme	Şelasyon tedavisi hedefine ulaşıldığında tedavi durdurulur. Aylık izleme
7 mg/kg/gün	Yetişkin hastalar için maksimum 14 mg/kg/gün'e kadar; Pedyatrik hastalar ^a için 7 mg/kg/gün'e kadar 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde artırılır.	Doz, 7 mg/kg/gün ya da daha düşük bir düzeye azaltılır.	NTDT hastalarında tekrar tedavi önerilmez
LIC ^b ≥5 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak >800 µg/l SF düzeyi	LIC ^b ≥7 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak >2000 µg/l ^c SF düzeyi	LIC ^b <7 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak ≤2000 µg/l SF düzeyi	HEDEF LIC ^b <3 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak <300 µg/l SF düzeyi

ka: kuru ağırlık; LIC: karaciğer demir konsantrasyonu; SF: serum ferritini

^aNTDT'li hastalar için 14 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir. NTDT'li pediyatrik hastalar için 7 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir. LIC'nin değerlendirilmediği ve SF düzeyi ≤2000 µg/l olan hastalarda doz 7 mg/kg/gün geçmemelidir.

^bLIC aşırı demir yükünün tespit edilmesine yönelik tercih edilen bir yöntemdir.

^cBuna ek olarak, bir doz artışı yalnızca, eğer hasta tıbbi ürünü iyi tolere ediyorsa düşünülmelidir.

3.1.2 Transfüzyona bağlı kronik aşırı demir yükü olan hastalar için doz uygulaması

- Önerilen başlangıç dozu: 14 mg/kg/gün vücut ağırlığı
- >28 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir.
- Uygun tedaviyi sağlamak için hastalarınızı düzenli olarak takip ediniz.

Deferasiroks film kaplı tablet:			
Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan hastalar için başlangıç dozu ve doz ayarlaması			
BAŞLAMA Tedaviye başlama	DOZ ARTIMI Gereken durumlarda hedefe ulaşmak için doz artırılır.	DOZ AZALTIMI Aşırı şelasyonu önlemek için doz azaltılır.	TEDAVİNİN KESİLMESİ Tedavi hedefine ulaşıldığında tedavi durdurulur.
Gün başına 14 mg/kg vücut ağırlığı (önerilen başlangıç dozu) 20 U (~100 ml/kg) PRBC veya SF >1000 µg/l	Doz 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde 28 mg/kg/gün maksimum doza kadar artırılır.	SF = 500-1000 µg/l olduğunda doz 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde azaltılır.	SF'nin sürekli olarak <500 µg/l olması
Gün başına 7 mg/kg vücut ağırlığı <7 ml/kg/ay PRBC (Erişkinler için ~<2 ünite/ay)	Doz 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde 28 mg/kg/gün maksimum doza kadar artırılır.	-----	
21 mg/kg vücut ağırlığı >14 ml/kg/ay PRBC (Erişkinler için ~>4 ünite/ay)	Doz 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde 28 mg/kg/gün maksimum doza kadar artırılır.	SF düzeyinin sürekli bir şekilde <2500 µg/l olması ve zaman içinde bir düşüş eğilimi göstermesi durumunda doz 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde azaltılır.	
Deferoksamin tedavisiyle halen yeterli kontrolün sağlandığı hastalar Deferasiroks içeren film kaplı tablet başlangıç dozu olarak deferoxamin dozunun sayısal olarak üçte birine düşürülebilir.	Doz gün başına <14 mg/kg vücut ağırlığı ise ve yeterli etkililiğe ulaşılamamışsa, doz 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde artırılır.	21 mg/kg'dan büyük doz ile tedavi edilen hastalarda, SF düzeyinin sürekli bir şekilde <2500 µg/l olması ve zaman içinde bir düşüş eğilimi göstermesi durumunda doz 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde azaltılır.	

PRBC'ler: paketlenmiş eritrosit hücreleri; SF: serum ferritini; U: ünite

Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan pediyatrik hastalar

- Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan 2-17 yaş arası pediyatrik hastalara yönelik doz önerileri, erişkin hastalara yönelik öneriler ile aynıdır. Doz hesaplanırken pediyatrik hastaların kilosunda zaman içinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.
- Deferasiroks içeren film kaplı tabletler, 2-5 yaş grubunda suda dağılılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabilirliği hastalarda tercih edilmemelidir.

3.2 Suda dağılabilen tabletler

3.2.1 NTDT'li hastalar için doz uygulaması

- Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler için önerilen başlangıç dozu: 10 mg/kg/gün vücut ağırlığı
- >20 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir.
- Uygun tedavinin sağlanması için hastalarınızı düzenli olarak takip ediniz.

Deferasiroks suda dağılabilen tablet: Transfüzyona bağımlı olmayan talasemi hastaları için başlangıç dozu ve doz ayarlaması			
BAŞLAMA Tedaviye başlama	DOZ ARTIMI Gereken durumlarda hedefe ulaşmak için doz artırılır. ^{a,b}	DOZ AZALTIMI Aşırı şelasyonu önlemek için doz azaltılır.	TEDAVİNİN KESİLMESİ Tedavi hedefine ulaşıldığında tedavi durdurulur.
10 mg/kg/gün	Maksimum 20mg/kg/gün'e kadar 5-10 mg/kg/gün'lük basamaklar halinde artırılır.	Doz, 10 mg/kg/gün ya da daha düşük bir düzeye azaltılır.	NTDT hastalarında tekrar tedavi önerilmeyebilir.
LIC \geq 5 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak SF>800 μ g/l	LIC \geq 7 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak SF > 2000 μ g/l	LIC <7 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak SF \leq 2000 μ g/l	HEDEF LIC <3 mg Fe/g ka VEYA sürekli olarak SF < 300 μ g/l

ka: kuru ağırlık; LIC: karaciğer demir konsantrasyonu; SF: serum ferritini

^aNTDT'li hastalar için 20 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir. LIC'nin değerlendirilmediği ve SF düzeyi <2000 μ g/l olan hastalarda doz 10 mg/kg/gün geçmemelidir.

LIC aşırı demir yükünün tespit edilmesine yönelik tercih edilen bir yöntemdir.

^bBuna ek olarak, bir doz artışı yalnızca, eğer hasta tıbbi ürünü iyi tolere ediyorsa düşünülmelidir.

3.2.2 Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan hastalar için doz uygulaması

- Deferasiroks içeren dağılılabilen tabletler için önerilen başlangıç dozu: 20 mg/kg/gün vücut ağırlığıdır.
- >40 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir.
- Uygun tedavinin sağlanması için hastalarınızı düzenli olarak takip ediniz.

Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan hastalar için deferasiroks içeren suda dağılılabilen tabletlerin başlangıç dozu ve doz ayarlaması			
BAŞLAMA Tedaviye başlama	DOZ ARTIMI Gereken durumlarda hedefe ulaşmak için doz artırılır. ^a	DOZ AZALTIMI Aşırı şelasyonu önlemek için doz azaltılır.	TEDAVİNİN KESİLMESİ Tedavi hedefine ulaşıldığında tedavi durdurulur.
Gün başına 20 mg/kg vücut ağırlığı (önerilen başlangıç dozu) 20 U(-100ml/kg) PRBC veya SF >1000 µg/l	Doz 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde 40 mg/kg/gün doza kadar artırılır.	SF = 500-1000 µg/ml olduğunda doz 5-10 mg/kg/gün basamaklar halinde azaltılır.	SF'nin sürekli olarak <500 µg/l olması
Gün başına 10 mg/kg vücut ağırlığı <7 ml/kg/ay PRBC (Erişkinler için ~<2 ünite/ay)	Doz 5-10 mg/kg/gün'lük basamaklar halinde 40 mg/kg/gün doza kadar artırılır.	-----	
30 mg/kg vücut ağırlığı >14 ml/kg/ay PRBC (Erişkinler için ~>4 ünite/ay)	Doz 5-10 mg/kg/gün'lük basamaklar halinde 40 mg/kg/gün doza kadar artırılır.	SF düzeyinin tutarlı bir şekilde <2500 µg/l olması ve zaman içinde bir düşüş eğilimi göstermesi durumunda doz 5-10 mg/kg/gün'lük basamaklar halinde azaltılır.	
Deferoksamin tedavisiyle halen yeterli kontrolün sağlandığı hastalar Deferasiroks içeren suda dağılılabilen tabletin başlangıç dozu olarak deferoksamin dozunun sayısal olarak yarısı düşünülebilir.	Doz gün başına <20 mg/kg vücut ağırlığı ise ve yeterli etkililiğe ulaşamamışsa, doz 5-10 mg/kg/gün'lük basamaklar halinde artırılır.	SF düzeyinin tutarlı bir şekilde <2500 µg/l olması ve zaman içinde bir düşüş eğilimi göstermesi durumunda doz 5-10 mg/kg/gün'lük basamaklar halinde azaltılır.	

PRBC'ler: paketlenmiş eritrosit hücreleri; SF: serum ferritini; U: ünite

^aBuna ek olarak, bir doz artışı yalnızca, eğer hasta tıbbi ürünü iyi tolere ediyorsa düşünülmelidir.

4. Güvenlilik ve önemli izlem gereklilikleri

4.1 Pedyatrik hastalarda uzun dönem kullanımın bilinmeyen sonuçları

NTDT'li çocuklarda veriler çok sınırlıdır. Sonuç olarak, deferasiroks içeren film kaplı tablet tedavisinin yan etkilerini tespit etmek ve pediyatrik popülasyonda demir yükünü takip etmek için pediyatrik hastalar yakından izlenmelidir. Buna ek olarak, aşırı demir yüklü NTDT hastalarına deferasiroks içeren film kaplı tabletler uygulamadan önce doktor, bu tür hastalarda uzun süreli maruz kalmanın sonuçlarının bilinmediğini bilmelidir.

NTDT'li pediyatrik hastalarda doz dağılılabilen tabletlerde 10 mg/kg/gün'ü veya film kaplı tabletlerde 7 mg/kg/gün'ü aşmamalıdır.

SF değeri <800 µg/l olduğunda aşırı şelasyonu önlemek için, karaciğer demir konsantrasyonu (LIC) her 3 ayda bir izlenmelidir.

Pedyatrik hastalarda vücut ağırlığı, boy ve cinsel gelişim testleri her yıl yapılmalıdır.

4.2 Serum kreatinin değerinde doza bağlı artış

Serum kreatinini ve CrCl takibi

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler ölümcül olabilen ciddi böbrek problemlerine sebep olabilir. Bundan dolayı tedaviye başlamadan önce serum kreatinin düzeyinin iki kez değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Serum kreatinin değeri, kreatinin klerensi (erişkinlerde Cockcroft-Gault veya Böbrek Hastalığında Beslenme Değişikliği formülüyle ve çocuklarda Schwartz formülüyle hesaplanır) ve/veya plazma sistatin C düzeyleri, tedaviye başlamadan önce, deferasiroks tedavisine başladıktan veya doz değişikliğinden sonraki ilk ay haftada bir ve sonrasında ayda bir defa kontrol edilmelidir.

Kreatinin klerensi (CrCl) hesaplama yöntemleri

Sizi bilgilendirmek amacıyla aşağıda, deferasiroks içeren film kaplı tabletler reçete edilirken erişkin ve çocuklarda CrCl hesaplaması için kullanılan yöntemlerin kısa bir özeti verilmiştir.

Erişkinler

Bir yöntem seçildikten sonra formülleri kendi arasında değişimli olarak kullanmamanız gerekmektedir.

Cockcroft – Gault formülü

Cockcroft-Gault formülünde CrCl'yi öngörmek üzere, kreatinin ölçümleri ve hastanın ağırlığı kullanılmaktadır.

Formülde CrCl ml/dakika olarak ifade edilmektedir.

$$\text{Tahmini kreatinin klerensi (ml/dk)} = \frac{(140\text{-yaş}) \times \text{ağırlık} \times \text{sabit}}{\text{Serum kreatinini}}$$

Yaş: Yıl, Ağırlık: İdeal vücut ağırlığı (kg), Serum kreatinini: Mikromol/litre,

Sabit= Erkek için 1.23; Kadın için 1.04.

CKD-EPI denklemi

Genel uygulama ve kamu sağlığı yaklaşımı, Kuzey Amerika, Avrupa ve Avustralya'da CKD-EPI eşitliğinin benimsenmesini ve tüm bölgelerde yeni eşitlikler için karşılaştırmacı eşitlik olarak kullanılmasını desteklemektedir.

Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) = $141 \times \text{dk} (\text{Scr}/\kappa, \text{l})^a \times \text{maks.}(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1209} \times 0.993^{\text{Yaş}} \times 1.018$
[kadınsa] x 1.159 [siyahiyse]

burada,

Scr, serum kreatinini ifade etmekte olup, κ kadınlar için 0.7 ve erkekler için 0.9, a kadınlar için -0.329 ve erkekler için -0.411, min.; minimum Scr/ κ veya 1 ve maks.; maksimum Scr/ κ veya 1'dir.

Pediyatrik

Schwartz formülü

$$\text{Kreatinin klerensi (ml/dakika)} = \frac{\text{sabit}^b \times \text{boy (cm)}}{\text{serum kreatinini (mg/dl)}}$$

CKD-EPI: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği.

*Serum kreatinin mg/dl yerine mmol/l olarak ifade edilirse, sabit 72 yerine 815 olması gerekir.

^bSabit, çocuk ve ergen kızlarda 0.55 ve ergen erkeklerde 0.70'dir.

Renal takip ve önlemler

	Serum kreatin		Kreatinin klirensi
Tedaviye başlamadan önce	İki kez (2x)	ve	Bir kez (1x)
Kontrendike			<60 ml/dk
İzlem - Formülasyon geçişi dahil, tedavinin başlangıcından veya doz değişikliğinden sonraki ilk ayda	Haftalık	ve	Haftalık
- Sonrasında	Aylık	ve	Aylık
Günlük dozun; dağılılabilen tablet kullananlarda 10 mg / kg / gün veya film kaplı tablet kullananlarda 7 mg / kg / gün azaltılması <i>Diğer nedenlere atfedilemeyen aşağıdaki parametreler ardışık 2 ziyarette gözlenirse,</i>			
Yetişkin hastalar	Tedavi öncesi ortalama değer $> \%33$ üzerindeyse	ve	$< \text{NAS}^*$ 'in altına düşerse (< 90 ml/dk)
Pediyatrik hastalar	$>$ Yaşa uygun NÜS**'ün üzerindeyse	ve/veya	$< \text{NAS}^*$ 'in altına düşerse (< 90 ml/dk)
Dozun azaltılması sonrası tedaviye ara veriniz, şayet			
Yetişkin ve pediyatrik	Tedavi öncesi ortalama değer $\%33$ üzerindeyse	ve/veya	$< \text{NAS}^*$ 'in altına düşerse
NAS*: normal aralığın alt sınırı NÜS**: normal aralığın üst sınırı			

Tedavi, klinik koşullara bağlı olarak yeniden başlatılabilir.

Renal tübüler fonksiyon belirteçlerinin seviyelerinde anormallikler ortaya çıkarsa ve/veya klinik olarak endike ise, ilaç dozunun azaltılması veya ara verilmesi de düşünülebilir:

- Proteinüri (test, tedaviye başlamadan önce ve sonrasında her ay yapılmalıdır)
- Diyabeti olmayan hastalarda glikozüri ve serum potasyum, fosfat, magnezyum ya da ürat, fosfatüri, aminoasitüri düzeylerinde düşüklük (gerektiğinde takip)

Böbrek tübülopatisi, başlıca deferasiroks içeren film kaplı tabletler ile tedavi edilen beta talasemili çocuklarda ve ergenlerde bildirilmiştir.

Hastalar bir nefroloji uzmanına sevk edilmelidir ve dozun azaltılması ve ilaca ara verilmesine rağmen aşağıdakiler ortaya çıkarsa, daha ileri özel tetkikler (böbrek biyopsisi gibi) düşünülmelidir:

- Serum kreatinin düzeyinin anlamlı derecede yüksek seyretmesi ve böbrek fonksiyonu göstergelerinin bir başkasında persistan bozukluk (örn. proteinüri, Fanconi Sendromu)

4.3 Karaciğer fonksiyon testi değerlerinde artış

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler ile tedavi edilen hastaların karaciğer fonksiyon testi değerlerinde artış gözlenmiştir. Deferasiroks içeren film kaplı tabletler 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 içeren film kaplı tabletlerin katkıda bulunan veya ağırlaştırıcı faktör olarak rolü göz ardı edilemez.

Serum transaminaz düzeylerinde diğer nedenlere atfedilemeyen kalıcı ve ilerleyici bir artış görülüyorsa, deferasiroks içeren film kaplı tablet tedavisine ara verilmelidir. Karaciğer fonksiyon testi bozukluğunun nedeni belirlendiğinde ya da değerler normal seviyelere döndüğünde, düşük dozda dikkatli bir şekilde tedaviye tekrar başlanması ve sonrasında kademeli doz artışı düşünülebilir.

Karaciğer fonksiyon testleri için izlem gereklilikleri

İzlem	Sıklık
Serum transaminazları Bilirubin Alkalen fosfataz	Serum transaminazları, bilirubin ve alkalen fosfataz tedaviden önce, ilk ay boyunca 2 haftada bir ve daha sonra aylık olarak kontrol edilmelidir.

4.4 İşitme (işitme kaybı)

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler ile tedavi gören hastalarda işitsel (işitme duyusunun azalması) bozuklukların yaygın olmayan sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir.

Tedaviye başlamadan önce ve daha sonra düzenli aralıklarla (yılda bir) işitme testi önerilir.

Tedavi sırasında rahatsızlıklar görülürse, dozun azaltılması veya ilaca ara verilmesi düşünülebilir.

İzlem	Sıklık	Önlem
İşitme	Tedavi öncesinde ve daha sonra yılda bir işitme izlemi önerilir	Tedavi sırasında işitmede rahatsızlıklar görülürse, dozu azaltmayı veya ilaca ara vermeyi düşününüz.

4.5 Oküler (lens opasiteleri) bozukluklar

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler ile tedavi edilen hastalarda oküler (lens opasiteleri) bozuklukların yaygın olmayan sıklıkta görülebildiği bildirilmiştir.

Tedaviye başlamadan önce ve daha sonra düzenli aralıklarla (yılda bir) oftalmik testler (fundoskopi dahil) önerilir.

Tedavi sırasında bozukluk görülürse, dozun azaltılması veya ilaca ara verilmesi düşünülebilir.

İzlem	Sıklık	Önlem
Oftalmik (fundoskopi dahil)	Tedaviye başlamadan önce ve daha sonra yılda bir oftalmik izlem önerilir.	Tedavi sırasında görme bozuklukları görülürse dozu azaltmayı veya ilaca ara vermeyi düşününüz.

4.6 NTD'Te aşırı şelasyon

Şelasyon tedavisi yalnızca aşırı demir yüklenmesine ilişkin kanıt olduğunda (karaciğer demir konsantrasyonunun (LIC) ≥ 5 mg Fe/g ka veya serum ferritininin >800 mikrogram/l olması) başlatılmalıdır. Aşırı demir yükünün tespitinde tercih edilen yöntem LIC'tir ve mevcut olduğunda kullanılmalıdır. Tüm hastalarda aşırı şelasyon riskinin en aza indirgenmesi için şelasyon tedavisi sırasında dikkatli olunmalıdır.

NTD'Te pediatrik hastalarda doz; dağılılabilen tabletler için 10 mg/kg/gün'ü, film kaplı tabletler için 7 mg/kg/gün'ü aşmamalıdır. Pediatrik hastalarda LIC ve serum ferritininin yakından izlenmesi aşırı şelasyonun önlenmesi için gereklidir: aylık serum ferritin değerlendirmelerine ek olarak, serum ferritin ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ olduğunda LIC 3 ayda bir izlenmelidir.

İzlem	Sıklık	Önlem
Serum ferritini (SF)	Tedaviye başlamadan önce ve daha sonra ayda bir	SF <300 $\mu\text{g/l}$ ise tedaviye ara veriniz.
Karaciğer demir konsantrasyonu (LIC)	Bütün hastalarda: Tedaviden önce Sadece pediatrik hastalarda: SF ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ ise her 3 ayda bir	LIC <3 mg Fe/g ka ise tedaviye ara veriniz.

5. Diğer izlem önerileri ve önlemler

Deferasiroks içeren film kaplı tablet tedavisine ara verilmesiyle ilişkili göz önünde bulundurulması gereken hususlar

Göz önünde bulundurulması gereken husus	Tedaviye ara verme koşulları
SF	Sürekli olarak <500 µg/l (transfüzyona bağlı aşırı demir yükünde) veya <300 µg/l (NTDT sendromlarında) ise
Serum kreatinini	Erişkin ve pediyatrik hastalar: Doz azaltıldıktan sonra başlangıçtaki değerinin >%33 oranında üzerinde seyretmesi ve/veya CrCl < LLN (90 ml/dakika) ise - hastayı ayrıca bir nefroloji uzmanına sevk ediniz ve biyopsi yapmayı düşününüz.
Proteinüri	Sürekli ise - hastayı ayrıca bir nefroloji uzmanına sevk edin ve biyopsi yapmayı düşününüz.
Tübüler belirteçler	Tübüler belirteç düzeyleri normal değil ve/veya klinik olarak endike ise -hastayı ayrıca bir nefroloji uzmanına sevk ediniz ve biyopsi yapmayı düşününüz (dozu azaltmayı da düşününüz).
Serum transaminazları (ALT ve AST)	Karaciğer enzimlerinde sürekli ve progresif artış
Metabolik asidoz	Metabolik asidoz gelişmesi
SJS, TEN veya diğer şiddetli cilt reaksiyonları (örn: DRESS)	Reaksiyon şüphesi varsa: Tedaviyi hemen kesiniz ve tekrar başlamayınız.
Aşırı duyarlılık reaksiyonları	Reaksiyon gerçekleşmesi durumunda: tedaviyi kesiniz ve uygun tıbbi girişimi başlatınız. Anafilaktik şok riski nedeniyle, aşırı duyarlılık reaksiyonu meydana gelen hastalarda tedaviye tekrar başlamayınız.
Görme ve işitme	Tedavi esnasında bu duyularda bozukluk olması (dozu azaltmayı da düşününüz)
Açıklanamayan sitopeni	Açıklanamayan sitopeni gelişmesi

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; CrCl: kreatinin klerensi; DRESS: eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu; LLN: normal aralığın alt sınırı; NTDT: transfüzyona bağımlı olmayan talasemi; SF: serum ferritini; SJS: Stevens-Johnson sendromu; TEN: toksik epidermal nekroliz

Uygun takip (gözlem) ve hastalık belirteçleri için aşağıdaki tabloyu dikkate alınız

	Başlangıç	Deferasiroks içeren film kaplı tablet tedavisine başlandıktan veya doz değiştirildikten sonraki ilk ayda	Ayda bir	3 ayda bir	Yılda bir
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (sadece pediyatrik hastalarda SF'nin ≤800 µg/l olması durumunda)	
Serum kreatinini	2x	Haftada bir (formülasyon değiştirilmesi de dahil, doz değişikliğinden sonraki ilk ayda haftada bir test edilmelidir)	✓		
Kreatinin klerensi ve/veya plazma sistatin C	✓	Haftada bir (formülasyon değiştirilmesi de dahil, doz değişikliğinden sonraki ilk ayda haftada bir test edilmelidir)	✓		
Proteinüri	✓		✓		
Serum transaminazları, bilirubin, alkalen fosfataz	✓	2 haftada bir	✓		
Vücut ağırlığı, boy ve cinsiyet gelişimi (pediyatrik hastalarda)	✓				✓ ^b
Görme ve işitme testleri (fundoskopi dahil)	✓				✓

LIC; karaciğer demir konsantrasyonu, SF; serum ferritini

^aTransfüzyona bağımlı olmayan talasemi (NTDT) hastaları için: Aşırı demir yükü LIC ile ölçülür. NTDT'li hastalarda LIC, aşırı demir yükünü tespit etmek için tercih edilen yöntemdir ve mümkün olduğunda bakılmalıdır. Hastalarda aşırı şelasyon riskini minimize etmek üzere şelasyon tedavisi esnasında dikkatli olunmalıdır.

^bSadece pediyatrik hastalarda

Serum kreatinini, CrCl, plazma sistatin C, proteinüri, SF, karaciğer transaminazları, bilirubin ve alkalen fosfataz testlerinin sonuçları kaydedilmeli ve hastanın durumu açısından düzenli olarak değerlendirilmelidir. Sonuçlar ayrıca, tüm testler için tedavi öncesi başlangıç düzeyleriyle birlikte hasta çizelgesine kaydedilmelidir.

▼ Deferasiroks İçeren Film Kaplı Tabletler Tedavisine İlişkin Hekimler İçin Önemli Bilgiler Kılavuzu

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır. Herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 312 218 30 00, 0800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.