

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

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

Endikasyonlar

Film Kaplı Tabletler

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 dağılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabilirdiği hastalarda tercih edilmemelidir.

Transfüzyona Bağımlı Olmayan Talasemi

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

Film Kaplı Tabletler

- 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 tedavisine başlarken

Tedaviye başlamadan önce

Tedavi Öncesi Yapılan Ölçümler	
Test	Tedavi öncesi
SF	√
LIC ^a	√
Serum kreatinini	2x
CrCl ve/veya plazma sistatin C	√
Proteinüri	√
Serum transaminazları (ALT ve AST)	√
Bilirubin	√
Alkalen fosfataz	√
İşitme testi	√
Görme testi	√
Vücut ağırlığı ve boy	√
Cinsel gelişim (pediatrik hastalar)	√

ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz; CrCl: kreatinin klirensi; LIC: karaciğer demir konsantrasyonu; SF: serum ferritini

^a Transfüzyona 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 uygun olan durumlarda kullanılmalıdır. Hastalarda aşırı şelasyon riskini minimize etmek üzere şelasyon tedavisi esnasında dikkatli olunmalıdır.

Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler ve deferasiroks içeren film kaplı tabletler ve arasındaki doz karşılaştırmaları







Deferasiroksun farklı formülasyonları bulunmaktadır: Deferasiroks film kaplı tabletler ve Deferasiroks suda dağılabilen tabletler; her biri üç dozaj gücünde sunulmaktadır

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

Tüm formülasyonlar aynı etkin maddeye (deferasiroks) sahiptir.

- Deferasiroks içeren film kaplı tabletler, dozaj gücü ayarlanmış bir deferasiroks formülasyonudur ve suda dağılabilen tabletlere göre daha yüksek bir biyoyararlanıma sahiptir.
- Formülasyonlar birbirlerinden, form ve/veya renk ve/veya boyut ve/veya ambalaj yoluyla ayırt edilmektedir.

Hastalar suda dağılabilen deferasiroks tabletlerinden film kaplı deferasiroks tabletlerine geçerken farklı bir pozoloji ve uygulama yöntemi uygulanmalıdır.

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler ve suda dağılılabilen tabletler arasındaki önemli farklılıklar		
Deferasiroks içeren film kaplı tabletler		
Dozaj güçleri: 90 mg, 180 mg, 360 mg (mavi renkli, bir yüzü baskılı, oval film kaplı tabletler)	Aç karnına ya da hafif bir öğünle alınabilir	Laktoz içermez
	Tabletler bir miktar suyla bütün olarak yutulabilir. Tabletleri bütün olarak yutamayan hastalar için Deferasiroks içeren film kaplı tabletler ezilebilir ve yumuşak bir yiyecek üzerine (örn., yoğurt veya elma sosu) serpilebilir. Doz derhal ve tamamen tüketilmeli ve daha sonra kullanılmak üzere saklanmamalıdır. Film kaplı tabletler günde 1 defa, tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır.	 90 mg
		 180 mg
 360 mg		
Deferasiroks içeren suda dağılılabilen tabletler		
Dozaj güçleri: 125 mg, 250 mg, 500 mg (beyaz-beyazımsı, yuvarlak, düz, kenarları egimli tabletler)	Öğünlerden en az 30 dakika önce aç karnına alınmalıdır.	Laktoz içerir
	Suda dağılılabilen 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 dağılılabilen tabletler günde 1 defa tercihen her gün aynı saatte alınmalıdır.	 125 mg
		 250 mg
 500 mg		

Gösterilen tabletler gerçek boyutlarında değildir.

Deferasiroks film kaplı tabletler ve suda dağılabilen tabletler arasındaki doz karşılaştırmaları (devam)

Suda dağılabilen tabletlerden film kaplı tabletlere geçiş

- Film kaplı tabletlerin dozu, en yakın tam film kaplı tablete yuvarlanmış şekilde, suda dağılabilen tabletlerin dozundan %30 daha düşük olmalıdır.

Doz uygulaması hatalarının önüne geçilmesi amacıyla, reçetenin, hem formülasyon tipini (suda dağılabilen tablet ya da film kaplı tablet) ve günlük hesaplanan dozu suda dağılabilen tablet ya da film kaplı tablet yitiliği ile belirtmesi önemlidir.

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler ve suda dağılabilen tabletler arasındaki doz karşılaştırmaları

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler	Deferasiroks içeren suda dağılabilen tabletler
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 artışlar	Doz ayarlaması: 5-10 mg/kg/gün artışlar
Terapötik doz aralığı: 7 mg/kg/gün 14 mg/kg/gün (NTDT hastaları için maksimum önerilen doz) 21 mg/kg/gün 28 mg/kg/gün (transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan hastalar için maksimum önerilen doz)	Terapötik doz aralığı: 10 mg/kg/gün 20 mg/kg/gün (NTDT hastaları için maksimum önerilen doz) 30 mg/kg/gün 40 mg/kg/gün (transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan hastalar için maksimum önerilen doz)
21 mg/kg/gün alan, transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan 50 kg'lık bir hasta için hesaplanmış günlük doz örneği: 21 mg/kg/gün x 50 kg = 1050 mg/gün	21 mg/kg/gün alan, transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan 50 kg'lık bir hasta için hesaplanmış günlük doz örneği: 30 mg/kg/gün x 50 kg = 1500 mg/gün
Üç (3) 360 mg tablet	Üç (3) 500 mg tablet

Transfüzyona bağlı kronik aşırı demir yükü olan hastalarda deferasiroks içeren film kaplı tabletler 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

Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan hastalar için deferasiroks içeren film kaplı tabletlerin başlangıç dozu ve doz ayarlaması			
BAŞLAMA	DOZ ARTIMI	DOZ AZALTIMI	TEDAVİNİN KESİLMESİ
Tedaviye başlama	Gereken durumlarda SF hedefine ulaşmak için doz artırılır ^a	Aşırı şelasyonu önlemek için doz azaltılır	SF 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 ya da böbrek ve karaciğer fonksiyonu ve serum ferritin düzeyleri yakından takip edilir	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 >28 mg/kg/gün dozlarda tatmin edici bir kontrol sağlanamazsa, alternatif tedavi seçeneklerini düşününüz	SF düzeyinin tutarlı bir şekilde <2500 µg/l olması ve zaman içinde bir düşüş eğilimi göstermesi durumunda doz 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde azaltılır ya da böbrek ve karaciğer fonksiyonu ve serum ferritin düzeyleri yakından takip edilir	
Deferoksamin tedavisiyle halen yeterli kontrolün sağlandığı hastalar Deferasiroks film kaplı tabletin başlangıç dozu olarak deferoksamin dozunun sayısal olarak üçte birine düşürülebilir	Doz gün başına <14 mg/kg vücut ağırlığı ise ve yeterli etkililiğe ulaşılammışsa, 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde artırılır	SF düzeyinin tutarlı bir şekilde <2500 µg/l olması ve zaman içinde bir düşüş eğilimi göstermesi durumunda doz 3.5-7 mg/kg/gün basamaklar halinde azaltılır ya da böbrek ve karaciğer fonksiyonu ve serum ferritin düzeyleri yakından takip edilir	

PRBC'ler, paketlenmiş eritrosit hücreleri; SF, serum ferritin; U, ünite

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

Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan pediatrik hastalar

- Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan 2-17 yaşı pediatrik hastalara yönelik doz önerileri, erişkin hastalara yönelik önerilerle aynıdır.
- Hastanın tedaviye yanıtının değerlendirilmesi ve aşırı şelasyon riskinin en aza indirilmesi için serum ferritin düzeyinin her ay takip edilmesi önerilmektedir
- Doz hesaplanırken pediatrik hastaların kilosunda zaman içinde meydana gelen değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır.
- Transfüzyona bağlı aşırı demir yükü olan 2-5 yaş arası çocuklarda maruziyet erişkinlerden daha düşüktür. Dolayısıyla bu yaş grubu, erişkinlerden daha yüksek dozlara ihtiyaç duyabilir. Bununla birlikte, başlangıç dozu erişkinlerle aynı olmalı ve bunun ardından bireysel titrasyon yapılmalıdır.
- Deferasiroks içeren film kaplı tabletler, 2-5 yaş grubunda suda dağılabilen tablet ve parenteral demir şelatörlerinin kullanılabildiği hastalarda tercih edilmemelidir.

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili (NTDT) hastalarda deferasiroks içeren film kaplı tabletler için doz uygulaması

- Önerilen başlangıç dozu: 7 mg/kg/gün vücut ağırlığı
- 14 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar önerilmemektedir
- Hastalarınızı düzenli olarak takip ediniz

Transfüzyona bağımlı olmayan talasemili hastalar için deferasiroks için film kaplı tabletlerin başlangıç dozu ve doz ayarlaması			
BAŞLAMA	DOZ ARTIMI	DOZ AZALTIMI	TEDAVİNİN KESİLMESİ
Tedaviye başlama ^a	Gereken durumlarda SF hedefine ulaşmak için doz artırılır ^{a,b} Aylık izleme	Aşırı şelasyonu önlemek için doz azaltılır Aylık izleme	SF hedefine ulaşıldığında tedavi durdurulur Aylık izleme
7 mg/kg/gün	Yetişkin hastalar için maksimum 14 mg/kg/gün'e kadar; Pediyatrik hastalara 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 ya da böbrek ve karaciğer fonksiyonu ve serum ferritin düzeyleri yakından takip edilir	Tatmin edici bir vücut demir düzeyine ulaştıktan sonra yeniden demir biriktiren hastaların yeniden tedavisiyle ilgili veri mevcut değildir; bu nedenle, yeniden tedavi önerilemez.
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 ferritin

a: NTDT'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.

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

c: Buna ek olarak, bir doz artışı yalnızca, eğer hasta tıbbi ürünü iyi tolere ediyorsa düşünülmelidir.

Pediyatrik NTDT hastaları

Pediyatrik hastalarda doz 7 mg/kg/gün geçmemelidir. LIC, aşırı şelasyonu önlemek üzere SF düzeyi ≤800 µg/l olduğu zaman 3 ayda bir kontrol edilmelidir.

UYARI: NTDT'li çocuklara ilişkin veriler sınırlıdır. Dolayısıyla, yan etkileri tespit etmek ve pediyatrik popülasyondaki demir yükünü takip etmek üzere deferasiroks tedavisinin yakından takip edilmesi gerekmektedir. Ayrıca, aşırı demir yükü olan NTDT'li çocuklara deferasiroks uygulanmadan önce hekimin, uzun süreli maruziyetin bu hastalarda yaratabileceği sonuçların şu anda bilinmediğini unutmaması gerekir.

Deferasiroks film kaplı tabletler ile tedaviye ara verilmesiyle ilişkili göz önünde bulundurulması gereken hususlar

Göz önünde bulundurulması gereken husus	Tedaviye ara verme ve tedaviyi bırakma koşulları
SF	Sürekli olarak <500 µg/l (transfüzyona bağlı aşırı demir yükünde) veya <300 µg/l (NTDT sendromlarında) ise
Serum kreatinini/Kreatinin klirensi	Erişkin ve pediatrik hastalar: Doz azaltıldıktan sonra serum kreatinin düzeyinin başlangıcın >%33 oranında üzerinde olması ve/veya CrCl < LLN (90 ml/dakika) ise – ayrıca hastayı bir nefroloji uzmanına sevk ediniz ve biyopsi yapmayı düşününüz.
Proteinüri	Sürekli anormallik var ise- ayrıca hastayı bir nefroloji uzmanına sevk ediniz ve biyopsi yapmayı düşününüz
Tübüler belirteçler	Tübüler belirteç düzeylerinde anormallikler ve/veya klinik olarak endikeyse - ayrıca hastayı bir nefroloji uzmanına sevk ediniz ve biyopsi yapmayı düşününüz (aynı zamanda dozu azaltmayı düşününüz)
Serum transaminazları (ALT ve AST)	Karaciğer enzimlerinde sürekli ve progresif artış
Metabolik asidoz	Metabolik asidoz gelişimi
SJS, TEN, DRESS veya başka bir SCAR	Herhangi bir Şiddetli Kutanöz Advers Reaksiyon (SCAR) şüphesi varsa: Tedaviyi hemen kesiniz ve tekrar başlamayınız.
Aşırı duyarlılık reaksiyonları (örn., anafilaksi, anjiyödem)	Reaksiyonun 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 görme ya da duyma bozuklukları (aynı zamanda dozu azaltmayı düşününüz)
Açıklanamayan sitopeni	Açıklanamayan sitopeni gelişmesi

ALT: alanin aminotransferaz; AST: aspartat aminotransferaz; CrCl: kreatinin klerensi; DRESS: eozinofili ve sistemik semptomlarla birlikte ilaç reaksiyonu; LLN: Normalin alt sınırı; NTDT: transfüzyona bağımlı olmayan talasemi; SF: serum ferritini; SCAR: ciddi kutanöz advers reaksiyon; SJS: Stevens-Johnson sendromu; TEN: toksik epidermal nekroliz.

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler ile tedaviden önce ve tedavi esnasında hastalara yönelik takip önerileri

	Başlangıç	Deferasiroks tedavisine başlandıktan veya doz değişikliğinden sonra ilk ayda	Ayda bir	3 ayda bir	Yılda bir
SF	√		√		
LIC ^a	√			√ (sadece pediatrik hastalar için, 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 klirensi 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 ve boy	√				√ ^b
İşitme/görme testi (funduskopi dahil)	√				√
Cinsel gelişim (pediatrik hastalar)	√				√ ^b

a: Transfüzyona 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 uygun olan durumlarda kullanılmalıdır. Hastalarda aşırı şelasyon riskini minimize etmek üzere şelasyon tedavisi esnasında dikkatli olunmalıdır.

b: Sadece pediyatrik hastalarda

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

Renal güvenilirlik profili

Klinik çalışmalardan elde edilen bulgular

Klinik çalışmalarda ölçülen parametreler

Deferasiroks ile yapılan klinik çalışmalara sadece serum kreatinin düzeyi yaş ve cinsiyetine göre normal aralık dahilinde olan hastalar alınmıştır. Başlangıçtaki serum kreatinin değeri, tedaviden önce elde edilen iki (bazı hastalarda üç) serum kreatinin değerinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Bu iki veya üç tedavi öncesi ölçüm değerinin tek bir hastadaki ortalama varyasyon katsayısı yaklaşık %10 olarak belirlenmiştir. Bu nedenle deferasiroks içeren film kaplı tablettedavisine başlanmadan önce serum kreatinin ölçümünün iki defa yapılması önerilmektedir. Tedavi sırasında serum kreatininini aylık olarak takip edilmiş ve gereken durumlarda, serum kreatinininde aşağıda açıklandığı şekilde artışlar olması halinde doz ayarlamaları yapılmıştır.

Bir yıllık temel çalışmalardan elde edilen bulgular

Klinik çalışmalar sırasında, hastaların yaklaşık %36'sında zaman zaman normal aralığın üst sınırının üzerine çıkılmakla birlikte, art arda ≥ 2 defa serum kreatinin düzeyi %33'ün üzerine çıkmıştır. Bu artışların doza bağlı olduğu belirlenmiştir. Serum kreatinin düzeyinde artış görülen hastaların yaklaşık üçte ikisinde, doz ayarlaması yapılmaksızın serum kreatininini %33 düzeyinin altına geri dönmüştür. Kalan üçte birlik kısımda serum kreatinin düzeyinde artış doz azaltımına veya doza ara verilmesine her zaman yanıt vermemiştir. Nitekim, bazı durumlarda doz azaltıldıktan sonra serum kreatinin değerlerinin sadece stabil hale geldiği gözlenmiştir.

Serum kreatininini ve CrCl takibi

Serum kreatinin düzeyinin tedaviye başlamadan önce iki defa ölçülmesi önerilmektedir. **Serum kreatinin, CrCl** (erişkinlerde Cockcroft-Gault veya Böbrek Hastalığında Beslenme Değişikliği formülüyle ve çocuklarda Schwartz formülüyle hesaplanır) ve/veya plazma sistatin C düzeyleri, **tedaviye başlamadan önce, deferasiroks içeren film kaplı tablet tedavisine başladıktan sonra veya tedavi değişikliğinden (formülasyon değişimi dahil) sonraki birinci ayda haftada bir ve sonrasında ayda bir defa kontrol edilmelidir.**

Kreatinin Klerensi (CrCl) hesaplama yöntemleri

Sizi bilgilendirmek amacıyla, 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.

$$\text{Kreatinin klerensi} = \frac{(140 - \text{yaş}) \times \text{ağırlık (kg)}}{72^a \times \text{serum kreatinini (mg/100 ml)}}$$

Kadın hastalarda kreatinin klerensi 0.85 ile çarpılır.

CKD-EPI denklemi

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

$$\text{Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)} = 141 \times \text{dk} (\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \text{maks.}(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Yaş}} \times 1.018 [\text{kadınsa}] \times 1.159 [\text{siyahiyse}]$$

burada,

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

Pediyatrik

Schwartz formülü

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

SCr, Jaffe yöntemi ile ölçülecektir.

CKD-EPI: Kronik Böbrek Hastalığı Epidemiyoloji İşbirliği.

a: Serum kreatinin mg/dl yerine mmol/l olarak ifade edilirse, sabit 72 yerine 815 olacaktır.

b: Sabit, çocuklar ve adolesan kızlarda 0.55 ve adolesan erkeklerde 0.70'dir.

Renal güvenlik profili (devam)

Takip ve önlemler

Deferasiroks içeren film kaplı tabletler aşağıdaki durumlarda doz 7 mg/kg'a düşürünüz:

- Erişkin: Serum kreatininin, iki ardışık vizitte başlangıç değerinin >%33 oranında üzerinde olması ve CrCl <LLN (90 ml/dakika) ve başka nedenlere bağlanamaz ise
- Pediatrik: Serum kreatininin, iki ardışık vizitte yaşa uygun ULN (normalin üst sınırı)'nin üzerinde olması ve/veya CrCl'nin LLN (normalin alt sınırı)'nin altına düşmesi (<90 ml/dakika) ve başka nedenlere bağlanamaz ise

Doz azaltıldıktan sonra aşağıdakilerden herhangi biri meydana gelirse, tedaviye ara veriniz:

- Serum kreatininin düzeyinin başlangıç değerinin >%33 oranında üzerinde olması ve/veya
- CrCl <LLN (normalin alt sınırı) (<90 ml/dakika)

Renal tübüler fonksiyonun takibi ve önlemler

- Proteinüri (test tedaviden önce ve daha sonra ayda bir yapılmalıdır)
- Diyabetik olmayanlarda glikozüri ve düşük serum potasyum, fosfat, magnezyum veya ürat düzeyleri, fosfatüri, aminoasidüri (gereklikçe takip)
- Anormallik olması durumunda dozun azaltılması veya tedaviye ara verilmesi düşünülmelidir
- Renal tübülopati, ağırlıklı olarak deferasiroks tedavisi gören β -talasemili çocuklar ve adolesanlarda bildirilmiştir.

Hasta bir nefroloji uzmanına sevk edilmelidir ve **renal biyopsi** yapılması düşünülebilir.

- Dozun azaltılmasına veya tedaviye ara verilmesine rağmen serum kreatininin anlamlı düzeyde yükselmesi ve başka bir anormallik tespit edilmesi durumunda (örn. proteinüri, Fanconi sendromu belirtileri)

Önceden mevcut böbrek rahatsızlıkları olan ve böbrek fonksiyonunu baskılayan ilaçlar kullanan hastalarda komplikasyon riski daha yüksek olabilir. Diyare veya kusma görülen hastalarda yeterli hidrasyonun sürdürülmesine özen gösterilmelidir.

Talasemili pediatrik hastalar, renal tübülopati (özellikle metabolik asidoz) açısından daha yüksek bir risk altında olabilir.

Aşağıdaki durumlarda hiperamonyemik ensefalopatiyi ve erken amonyak ölçümünü düşünün:

- Özellikle çocuklarda olmak üzere, deferasiroks tedavisi sırasında zihinsel durumda beklenmedik değişikliklerin olduğu hastalar

Hepatik güvenilirlik profili

Karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi

Deferasiroks ile tedavi gören hastaların karaciğer fonksiyon testi sonuçlarında yükselme gözlenmiştir.

- Deferasiroks ile tedavi edilen hastalarda bazıları ölümcül olan pazarlama sonrası karaciğer yetmezliği vakaları bildirilmiştir.
- Karaciğer yetmezliği bildirimlerinin çoğunda önceden var olan karaciğer sirozu dahil olmak üzere hastaların anlamlı morbiditelerinin olduğu görülmüştür.
- Ancak, katkıda bulunan veya kötüleştiren faktör olarak deferasiroksun rolü olasılık dışı bırakılamaz.

Tedavinin başlatılmasından önce, tedavinin birinci ayında 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir olmak üzere serum transaminazlar, bilirubin ve alkalin fosfatızı takip ediniz.

- Serum transaminaz düzeylerinde diğer nedenlere atfedilemeyen sürekli ve progresif bir artış bildirilmesi durumunda tedaviye 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 yetmezliğine yönelik öneriler

Deferasiroks tedavisi, önceden mevcut şiddetli karaciğer hastalığı (Child-Pugh Sınıf C) olan hastalara önerilmemektedir.

Orta şiddette karaciğer yetmezliği (Child-Pugh Sınıf B) olan hastalarda:

- Doz, önemli oranda azaltılmalı ve ardından %50 sınırına kadar kademeli bir şekilde artırılmalıdır ve deferasiroks bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
- Tüm hastaların karaciğer fonksiyonu, tedaviye başlamadan önce, tedavinin ilk ayında 2 haftada bir ve daha sonra ayda bir defa olmak üzere kontrol edilmelidir.

Deferasiroksun farmakokinetiği, normal aralığın üst sınırının 5 katına kadar olan karaciğer transaminaz düzeylerinden etkilenmemiştir.

Aşağıdaki durumlarda hiperamonyemik ensefalopatiyi ve erken amonyak ölçümü düşünülmelidir:

Özellikle çocuklarda olmak üzere, deferasiroks tedavisi sırasında zihinsel durumda beklenmedik değişikliklerin olduğu hastalar

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenilirlik 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: 0800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99) ve/veya ilgili firma yetkililerine bildirmeniz gerekmektedir.

