TALASEMIE NEZÁVISLÁ NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ (NTDT)

EXJADE® (deferasirox) Doporučené dávkování a sledování pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí s přetížením organismu železem

EXJADE® deferasirox

Důležité body obsažené v souhrnu údajů o přípravku EXJADE určeného pacientům s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí s chronickým přetížením organismu železem

- Chelatační léčba by měla být zahájena při známkách přetížení organismu železem (koncentrace železa v játrech LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo stálá koncentrace sérového feritinu > 800 µg/l). LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a měla by být použita, kdykoli je to možné. Doporučená úvodní denní dávka přípravku EXJADE je 10 mg/kg u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí.
- Jakmile je dosaženo uspokojivé hladiny železa v těle (LIC < 3 mg Fe/g suché váhy (dw) nebo SF < 300 µg/l), léčba by měla být zastavena.
- U všech pacientů by se mělo během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.
- U dětských pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí by dávka neměla překročit 10 mg/kg. U těchto pacientů je nezbytné pečlivé sledování LIC a sérového feritinu, aby se zamezilo nadměrné chelataci: jako doplnění měsíčního vyhodnocení sérového feritinu by měla být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu ≤800 µg/l hodnocena LIC každé tři měsíce.
- Dlouhodobá bezpečnost přípravku deferasiroxu nebyla hodnocena u pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí, proto je nutné pečlivé sledování k odhalení nežádoucích účinků.
- O znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupná žádná data, a proto není znovuzahájení léčby doporučeno.

DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ PŘÍPRAVKU EXJADE U A MONITORACE PACIENTŮ S TALASEMIÍ NEZÁVISLOU NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ S PŘETÍŽENÍM ORGANISMU ŽELEZEM

NTDT

Indikace přípravku EXJADE

Indikace u talasemie nezávislé na podáváni krevních transfuzí

Přípravek EXJADE je indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí ve věku od 10 let v případech, kdy je léčba deferoxaminem kontraindikovaná nebo nevhodná.

Přípravek EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení (nadměrné zátěže) organismu železem způsobené častými transfuzemi krve (>7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a starších.

Přípravek EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem způsobeného transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u následujících skupin pacientů:

- u pacientů s beta-talasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným častými transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 do 5 let,
- u pacientů s beta-talasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným málo častými transfuzemi krve (< 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 let,
- u pacientů s jinými typy anemií ve věku od 2 let.

EXJADE® deferasirox

ZAHÁJENÍ LÉČBY PŘÍPRAVKEM EXJADE U PACIENTŮ S TALASEMIÍ NEZÁVISLOU NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ S PŘETÍŽENÍM ORGANISMU ŽELEZEM

Měření koncentrace hladiny sérového feritinu nebo koncentrace železa v játrech před zahájením léčby

Chelatační léčba by měla být zahájena při známkách přetížení organismu železem	**koncentrace železa v játrech LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo koncentrace sérového feritinu > 800 µg/l**
Doporučená úvodní denní dávka	**10 mg/kg tělesné hmotnosti**

Měření přetížení organismu železem pomocí stanovení koncentrace železa v játrech

Koncentrace železa v játrech (LIC) je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a měla by být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů by se mělo během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.

Jakmile byla dosažena přijatelná hladina železa v organismu (LIC < 3 mg Fe/g dw nebo hladina sérového feritinu < 300 µg/l). Znovuzahájení léčby není doporučeno.

Dávkování přípravku EXJADE u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí s přetížením organismu železem

Úvodní chelatační léčba 10 mg/kg/den	Zvýšení dávky k dosažení cílového stavue, kde je to nezbytné	Snížení dávky k zamezení nadměrné chelatace	Konec léčby jakmile je dosaženo cílového stavu
Sledování měsíčně	Navýšení dávky o 5 až 10 mg/kg/den až do 20 mg/kg/den[a]	Snížení dávky na 10 mg/kg/den	U pacientů se syndromy talasemie nezávislými na podávání krevních transfuzí není znovuzahájení léčby doporučeno až do 20 mg/kg/den
LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo SF (hladina sérového feritinu) > 800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo SF (hladina sérového feritinu) ≥ 2000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo SF (hladina sérového feritinu) ≤ 2000 µg/l	**CÍLOVÝ STAV** LIC < 3 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo SF (hladina sérového feritinu) ≤ 300 µg/l

[a]U pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí se dávky vyšší než 20 mg/kg/den nedoporučují

Pediatričtí pacienti s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí

U pacientů ve věku od 10 do 17 let by dávka neměla překročit 10 mg/kg/den. Aby se zamezilo nadměrné chelataci, měla by být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu ≤800 µg/l hodnocena LIC (koncentrace železa v játrech) každé tři měsíce.

EXJADE® deferasirox

SLEDOVÁNÍ LÉČBY PŘÍPRAVKEM EXJADE PRO OPTIMÁLNÍ VÝSLEDEK

Doporučené sledování v průběhu léčby přípravkem EXJADE

	Začátek léčby	1. měsíc po zahájení léčby	Měsíčně	Každé 3 měsíce	Ročně
Hladina sérového feritinu (SF)	✓		✓		
Koncentrace železa v játrech (LIC)	✓			✓ (Pouze u pediatrických pacientů, jestliže je SF ≤ 800 µg/l)	✓
Sérový kreatinin	2x	Týdně	✓		
Clearance kreatininu		Týdně (nebo sérová hladina cystatinu C)	✓ (nebo sérová hladina cystatinu C)		
Proteinurie			✓		
Sérové transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	✓	Každé 2 týdny	✓		
Tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj (pediatričtí pacienti)					✓
Vyšetření sluchu a zraku	✓				✓

Kontraindikace

Přípravek EXJADE je kontraindikován:

- U pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo kteroukoli následující pomocnou látku: Monohydrát laktosy; Krospovidon typu A; Mikrokrystalickou celulosu; Povidon; Natrium-lauryl-sulfát; Koloidní bezvodý oxid křemičitý; Magnesium-stearát.
- V kombinaci s jinými terapeutickými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena.
- U pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min.

UPOZORNĚNÍ

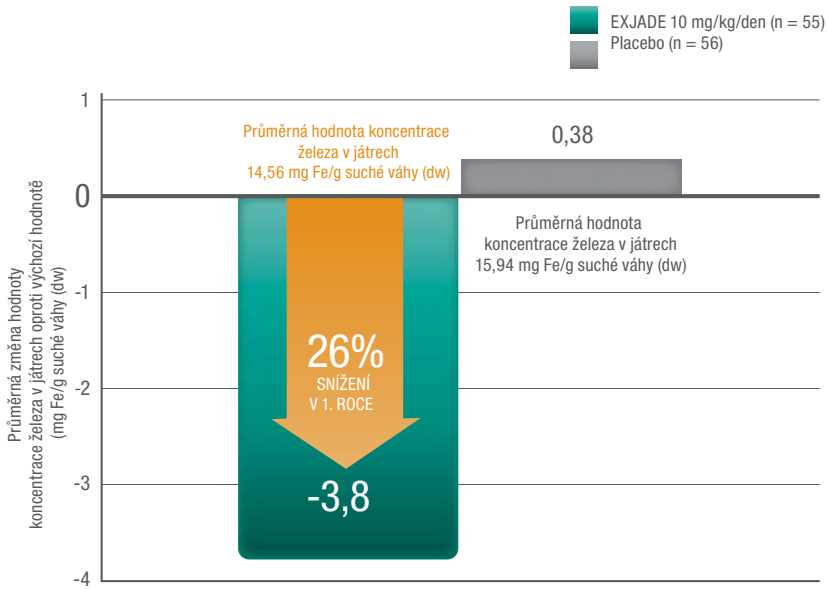
Data o dětských pacientech s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezená. Proto musí být léčba přípravkem EXJADE pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem u pediatrické populace. Před zahájením léčby přípravkem EXJADE u silně železem přetížených dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí by si měl být lékař vědom skutečnosti, že důsledky dlouhodobé expozice u těchto pacientů nejsou v současné době známé.

EXJADE® deferasirox

DŮLEŽITÁ DATA O ÚČINNOSTI PŘÍPRAVKU EXJADE U PACIENTŮ S TALASEMIÍ NEZÁVISLOU NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ

Přípravek EXJADE významně snižuje koncentraci železa v játrech u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí[1]

Průměrné hodnoty koncentrace železa v játrech (LIC)[1]



Data ze studie THALASSA, jednoleté, prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 2 se 166 pacienty s beta-talaseémií intermedia, alfa-talasemií nebo HbE/beta-talasemií, kde LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) a nebo SF (hladina sérového feritinu) > 300 µg/l. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených přípravkem EXJADE 5 mg/kg/den (n = 55) nebo placebem (n = 29) a přípravkem EXJADE 10 mg/kg/den (n = 55) nebo placebem (n = 29).[1]

NTDT

- **Významné snížení koncentrace železa v játrech** — v průměru došlo ke snížení koncentrace železa v játrech o 3,80 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených přípravkem EXJADE s dávkou 10 mg/kg/den) a ke zvýšení o 0,38 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) u pacientů léčených placebem.[1]
  - To ukazuje, že se železo se hromadí v játrech rychlostí asi ~ 0,38 mg Fe / g dw za rok[1]
- **Hladina sérového feritinu může podhodnocovat přetížení železem u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí** — nicméně může být stále používána jako ukazatel účinnosti[2]

Literatura: 1. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5):970-977. **2.** Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia [letter to the editor]. *Haematologica*. 2008;93(10):1584-1586.

EXJADE® deferasirox

DŮLEŽITÁ DATA O ÚČINNOSTI PŘÍPRAVKU EXJADE U PACIENTŮ S TALASEMIÍ NEZÁVISLOU NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou[1]		
Nežádoucí účinek	**EXJADE 10 mg/kg/den** n = 55 (%)	**Placebo** n = 28 (%)
Nauzea	4 (7,3)	3 (10,7)
Kožní vyrážka	5 (9,1)	1 (3,6)
Průjem	5 (9,1)	1 (3,6)
Bolest hlavy	1 (1,8)	2 (7,1)
Bolest v nadbřišku	1 (1,8)	0
Bolest břicha	1 (1,8)	0

Jaterní transaminázy a sérový kreatinin

- Více jak dvojnásobné zvýšení hladin jaterních transamináz oproti výchozímu stavu a jejich 5násobné převýšení horního limitu fyziologické hodnoty bylo hlášeno u 1,8 % pacientů léčených přípravkem EXJADE v dávce 10 mg/kg/den.
- U tři pacientů (5,5 %) léčených v kohortě s přípravkem Exjade v dávce 10 mg/kg/den se vyskytlo zvýšení sérového kreatininu o > 33 % oproti výchozímu stavu a nad horní hranici normálního rozmezí při dvou po sobě následujících stanoveních.[1]

Data ze studie THALASSA, jednoleté, prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 2 se 166 pacienty s beta-talaseémií intermedia, alfa-talasemií nebo HbE/beta-talasemií, kde LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) a nebo SF (hladina sérového feritinu) > 300 µg/l. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených přípravkem EXJADE 5 mg/kg/den (n = 55) nebo placebem (n = 29) a přípravkem EXJADE 10 mg/kg/den (n = 55) nebo placebem (n = 29).[1]

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Přípravek EXJADE nebyl studován u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin, a je proto kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu < 60 ml/min.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Přípravek EXJADE se nedoporučuje u pacientů s těžkým poškozením funkce jater (Child-Pugh třída C). U pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater (Child-Pugh třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 % a přípravek EXJADE musí být u těchto pacientů používán opatrně. Jaterní funkce všech pacientů musí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc.

EXJADE® deferasirox

Zkrácená informace

EXJADE® 500 mg dispergovatelné tablety

Složení:

Léčivá látka: Jedna dispergovatelná tableta obsahuje deferasiroxum 500 mg.

Indikace:

Chronické přetížení organismu železem způsobené transfuzemi krve u pacientů s beta-talasemií major. Chronické přetížení organismu železem způsobené transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u pacientů s jinými typy anemií. *Chronické přetížení organismu železem u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí ve věku od 10 let v případech, kdy je léčba deferoxaminem kontraindikovaná nebo nevhodná.*

Dávkování:

Doporučená úvodní denní dávka je 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Lze zvážit dávku 30 mg/kg u pacientů dostávajících 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (>4 jednotky/měsíc) a s potřebou snížit hladinu železa v organismu. Lze zvážit dávku 10 mg/kg u pacientů, kteří dostávají <7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (<2 jednotky/měsíc) a kteří nepotřebují snížit zvýšenou hladinu železa v organismu. U pacientů již úspěšně léčených deferoxaminem lze stanovit úvodní dávku jako numerickou polovinu dávky deferoxaminu. Doporučuje se měsíčně monitorovat hladinu feritinu v séru a udržovací dávku postupně upravovat každý 3. až 6. měsíc podle výsledku o 5 až 10 mg/kg. U pacientů nedostatečně léčených dávkami 30 mg/kg (např. hladiny sérového feritinu přetrvávají nad hodnotou 2 500 µg/l a nevykazují klesající trend během léčby) mohou být zvažovány dávky do 40 mg/kg. Udržovací dávky vyšší než 40 mg/kg se nedoporučují. Při poklesu hladiny sérového feritinu pod 500 µg/l se léčba přeruší. Tablety se užívají jednou denně nalačno, 30 minut před jídlem, rozmíchané ve vodě nebo džusu. U starších pacientů není nutná úprava dávek, nicméně během léčby by měly být pozorně sledovány nežádoucí účinky, které mohou vyžadovat změnu dávkování. U dětí ve věku od 2 do 17 let není nutná úprava dávkování. Bezpečnost a účinnost u dětí od narození do 23 měsíců nebyla dosud stanovena.U pacientů s těžkým poškozením funkce jater se Exjade nedoporučuje. U pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater (Child-Pugh třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 %. Jaterní funkce musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc.

Kontraindikace:

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. Kombinace s jinými chelátory železa. Pacienti s clearance kreatininu < 60 ml/min.

Zvláštní upozornění:

Sérový kreatinin, clearance kreatininu je nutno stanovit před zahájením léčby a monitorovat každý týden první měsíc léčby nebo po změně dávky, poté jednou měsíčně. Dávku lze snížit o 10 mg/kg, pokud sérový kreatinin stoupne >33 % nad průměr před zahájením léčby a/nebo clearance kreatininu klesne pod spodní limit normálu. *Doporučená úvodní denní dávka u pacientů se syndromy talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí je 10 mg/kg tělesné hmotnosti.* V některých případech po uvedení přípravku na trh vedlo zhoršení funkce ledvin k jejich selhání, které vyžadovalo přechodnou nebo trvalou potřebu dialýzy. Pokud je po snížení dávky pozorováno zvyšování sérového kreatininu a pokles clearance kreatininu, je nutno léčbu přerušit. Renální tubulopatie byla hlášená především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených přípravkem EXJADE. Měsíčně je třeba monitorovat proteinurii. Sérové transaminázy, bilirubin a alkalickou fosfatázu je nutno stanovit před zahájením léčby a monitorovat každé dva týdny první měsíc a poté jednou měsíčně. Léčba by měla být přerušena, jestliže zvýšená hladina transaminás v séru přetrvává nebo se dále zvyšuje. Po uvedení přípravku Exjade na trh byly hlášeny případy selhání jater (některé fatální).
U pacientů s krátkou očekávanou délkou života (například s vysoce rizikovými myelodysplastickými syndromy), zejména pokud souběžná onemocnění zvyšují riziko nežádoucích účinků, může být prospěch z léčby omezen a může být nižší než riziko. Z těchto důvodů není léčba doporučená.

Byl hlášen výskyt vředů a krvácení ze zažívacího traktu u dospělých, dospívajících a dětí. Byla zaznamenána hlášení fatální gastrointestinální hemorhagie, především u starších pacientů s hematologickými malignitami a/nebo nízkými počty krevních destiček. Je třeba věnovat pozornost pacientům užívajícím léky s ulcerogenním potenciálem nebo antikoagulancia. Současné podávání deferasiroxu a repaglinidu (substrát CYP2C8) nebo substrátů CYP1A2 s úzkým terapeutickým indexem jako je teofylin, klozapin nebo tizanidin není doporučeno.Při výskytu závažné kožní vyrážky se podávání přípravku Exjade přeruší a po vymizení se léčba obnoví nižší dávkou. Léčbu je třeba ukončit při výskytu závažných reakcí hypersenzitivity. Provádí se pravidelné roční vyšetření sluchu a zraku. Tablety obsahují laktózu.

EXJADE® deferasirox

Po uvedení na trh byly hlášeny případy leukopenie, trombocytopenie nebo pancytopenie. Většina pacientů měla poruchy krvetvorby již před léčbou přípravkem Exjade, přispívající vliv léčby nicméně nelze vyloučit.
Při neobjasněné cytopenii by mělo být zváženo přerušení léčby.

Interakce:

Nedoporučuje se podávat společně s antacidy obsahujícími hliník. Biologická dostupnost byla zvýšena, pokud byl užíván spolu s potravou. Užívat nalačno, nejméně 30 minut před jídlem, ve stejnou denní dobu. Zvýšená opatrnost při současném užívání s látkami metabolizovanými s CYP3A4 (cyklosporin, simvastatin, hormonální kontraceptiva), substráty CYP2C8 (repaglinid, paklitaxel), látkami se známým ulcerogenním potenciálem (např. NSA, kortikosteroidy, perorální bisfosfonáty) nebo s antikoagulancii. Nelze vyloučit snížení plazmatických hladin při současném podávání se silnými UGT induktory (rifampicin, karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, ritonavir).

Těhotenství a kojení:

Přípravek se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. V průběhu podávání přípravku se nedoporučuje kojení.
Přípravek může snížit účinnost hormonální antikoncepce.

Nežádoucí účinky:

Velmi časté: zvýšení kreatininu v krvi. Časté: bolesti hlavy, průjem, zácpa, zvracení, nauzea, bolest břicha, nadýmání, dyspepsie, zvýšená hladina transamináz, vyrážka, svědění, proteinurie.

Další nežádoucí účinky - viz úplná informace o přípravku.

Podmínky uchovávání:

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Dostupné lékové formy/velikosti balení: 28 tablet.

Poznámka: Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku.

Reg. číslo: Exjade 500 mg – EU/1/06/356/005. Datum registrace: 28.08.2006. Datum poslední revize textu SPC: 20.12.2012. Držitel rozhodnutí o registraci: Novartis Europharm Limited, Horsham RH12 5AB, Velká Británie.

Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Exjade 500 mg je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

*Všimněte si prosím změny (změn) v informacích o léčivém přípravku.

EXJADE®
deferasirox

NOVARTIS
ONCOLOGY

EXJADE®
deferasirox

Novartis s.r.o.
Gemini budova B
Na Pankráci 1724 /129
140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111
fax: 225 775 222
www.novartis.com

©Novartis 2013

March 2013

CZ1305105636-05/2013