

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

**Exjade<sup>®</sup> (deferasirox)**

**Důležité informace  
o léčbě přípravkem Exjade**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucineky>

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz).

Tato informace může být také hlášena společnosti Novartis na adresu: Novartis s.r.o., Gemini, budova B, Na Pankráci 1724/129, 140 00 Praha 4  
tel: +420 800 40 40 50, fax: +420 225 775 205, email: [farmakovigilance.cz@novartis.com](mailto:farmakovigilance.cz@novartis.com)

**Dříve než přípravek Exjade předepíšete, přečtěte si pečlivě souhrn údajů o přípravku (SPC).**

---

## Indikace

---

**Chronické přetížení organismu železem po transfuzi Exjade je indikován v léčbě chronického přetížení železem v důsledku opakovaných krevních transfuzí ( $\geq 7$  ml erytrocytární masy/kg/měsíc) u nemocných s beta-talasemií major ve věku 6 a více let.**

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 ( $\geq 7$  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.

### Talasemie nezávislá na podávání 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 kontraindikována nebo nevhodná.

### Kontraindikace

Přípravek Exjade je kontraindikován:

- Nemocní s hypersenzitivitou na léčivou látku přípravku Exjade nebo kteroukoliv pomocnou látku by neměli Exjade užívat.
- Přípravek Exjade nesmí být kombinován s jinými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena.
- Podání přípravku Exjade nebylo studováno u nemocných s poškozením ledvin a je kontraindikováno u nemocných se stanovenou clearance kreatininu  $< 60$  ml/min.

# Zahájení léčby přípravkem Exjade® (deferasirox)

## Vyšetření před zahájením terapie

Vyšetření před léčbou <sup>1</sup>	
Sérový feritin	✓
Koncentrace železa v játrech (LIC)*	✓
Sérový kreatinin a/nebo cystatin C	2 x
Clearance kreatininu a/nebo hladina cystatinu C	✓
Proteinurie	✓
Sérové transaminázy	✓
Bilirubin	✓
Alkalická fosfatáza	✓
Vyšetření sluchu	✓
Vyšetření zraku	✓
Tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj (pediatřiční pacienti)	✓

\* U pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí: Koncentrace železa v játrech (LIC) je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a měla by být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí by se mělo během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.

# Dávkování u pacientů s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí

- Doporučená úvodní denní dávka: 20 mg/kg tělesné váhy<sup>1</sup>
- Dávky vyšší než 40 mg/kg/den se nedoporučují<sup>1</sup>
- Pravidelně monitorujte pacienty pro kontrolu správnosti léčby<sup>1</sup>

## Úvodní dávka přípravku Exjade a úprava dávkování u pacientů s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí

ÚVODNÍ léčba přípravkem Exjade	ZVYŠOVÁNÍ dávky k dosažení cíle Monitorovat měsíčně	SNÍŽOVÁNÍ dávky k zamezení nadměrné chelatace Monitorovat měsíčně	PŘERUŠENÍ LÉČBY Jakmile dosáhnete cílové hodnoty, přestaňte přípravek podávat
<b>Doporučená úvodní dávka: 20 mg/kg tělesné váhy.</b> 20 jednotek (přibližně 100 ml/kg) erytrocytární masy nebo sérový feritin >1000 µg/l	Dávku navyšujte o 5–10 mg/kg až na 30 mg/kg/den	Dávku snižte o 5–10 mg/kg, pokud je sérový feritin v rozmezí 500–1000 µg/l	Sérový feritin trvale <500 µg/l
<b>10 mg/kg tělesné váhy</b> < 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (~ <2 jednotky/měsíc pro dospělého)	Dávku navyšujte o 5–10 mg/kg až na 20 mg/kg/den		
<b>30 mg/kg tělesné váhy</b> > 14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (~ >4 jednotky/měsíc pro dospělého)	Dávku navyšujte o 5–10 mg/kg až na 40 mg/kg/den	Dávku snižte o 5–10 mg/kg, pokud je sérový feritin trvale pod 2500 µg/l a má tendenci se dále snižovat	
<b>U pacientů již úspěšně léčených deferoxaminem</b> lze stanovit úvodní dávku jako numerickou polovinu dávky deferoxaminu.	Dávku navyšujte o 5–10 mg/kg, pokud je dávka <20 mg/kg tělesné hmotnosti a není dosažena dostatečná účinnost	Dávku snižte o 5–10 mg/kg, pokud je sérový feritin trvale pod 2500 µg/l a má tendenci se dále snižovat	

## Pediatrická populace s přetížením železem v důsledku krevních transfuzí<sup>1</sup>

- Doporučené dávkování pro dětské pacienty ve věku od 2 do 17 let s přetížením železem způsobeným transfuzemi je stejné jako pro dospělé. Při výpočtu dávky je nutné vzít v úvahu změnu tělesné hmotnosti dětských pacientů během růstu.
- U dětí s přetížením železem způsobeným transfuzemi mezi 2 a 5 lety věku je expozice nižší než u dospělých. Tato věková skupina může tedy vyžadovat vyšší dávkování, než je nutné u dospělých. Počáteční dávka však musí být stejná jako u dospělých s následnou individuální titrací.

# Dávkování u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí

- Doporučená úvodní denní dávka: 10 mg/kg tělesné hmotnosti<sup>1</sup>
- Denní dávky >20 mg/kg se nedoporučují<sup>1</sup>
- U pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí se doporučuje jenom jeden cyklus chelatační léčby<sup>1</sup>
- Pravidelně monitorujte pacienty pro kontrolu správnosti léčby<sup>1</sup>

## Úvodní dávka přípravku Exjade a úprava dávkování u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí

ÚVODNÍ chelatační léčba	ZVYŠOVÁNÍ DÁVKY k dosažení cíle Monitorovat měsíčně	SNIŽOVÁNÍ DÁVKY k zamezení nadměrné chelatace Monitorovat měsíčně	UKONČENÍ LÉČBY při dosažení cílového stavu
10 mg/kg/den	Dávku navyšujte o 5–10 mg/kg až na maximální dávku 20 mg/kg/den <sup>a</sup> u dospělých pacientů a u pediatrických pacientů ponechte 10 mg/kg/den	Snižte dávku na 10 mg/kg/den	U pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí není znovuzahájení léčby doporučeno
LIC > 5 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo sérový feritin trvale > 800 µg/l	LIC > 7 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo sérový feritin trvale > 2000 µg/l <sup>b</sup>	LIC < 7 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo sérový feritin trvale < 2000 µg/l	<b>Cílový stav</b> LIC < 3mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo sérový feritin < 300 µg/l

- a** U pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí se dávky vyšší než 20 mg/kg/den nedoporučují. U pacientů bez stanovené LIC a s hladinou sérového feritinu  $\leq 2000$  µg/l by dávka neměla překročit 10 mg/kg/den.
- b** Zvýšení dávky by se mělo uvažovat, pouze pokud nemají parametry LIC a sérový feritin sestupný trend a pacient léčbu dobře toleruje.

## Pediatrickí pacienti s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí<sup>1</sup>

U pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí by dávka neměla překročit 10 mg/kg. Aby se zamezilo nadměrné chelataci, měla by být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu  $\leq 800$  µg/l hodnocena LIC každé tři měsíce.

## UPOZORNĚNÍ

Data o dětských pacientech s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezena. Proto musí být léčba přípravkem Exjade pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem. 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 známy.

## Zvažte přerušení léčby přípravkem Exjade® (deferasirox), pokud:

<b>Sérový feritin</b>	Hladina sérového feritinu je trvale pod 500 µg/l (u potransfuzního přetížení železem) nebo pod 300 µg/l (u syndromů talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí)
<b>Sérový kreatinin</b>	Dospělí a děti: po snížení dávky zůstává hladina sérového kreatininu > 33% nad počáteční hodnotou nebo clearance kreatininu < 90 ml/min – nutno pacienta předat do péče urologovi a zvážit biopsii
<b>Proteinurie</b>	Přetrvávající abnormální hodnoty – nutno pacienta předat do péče urologovi a zvážit biopsii
<b>Tubulární markery</b>	Přetrvávající abnormální hodnoty – nutno pacienta předat do péče urologovi a zvážit biopsii (zvažte také snížení dávky)
<b>Sérové transaminázy</b>	Přetrvávající a progresivní zvýšení jaterních enzymů
<b>Metabolická acidóza</b>	Rozvoj metabolické acidózy
<b>Stevens-Johnsonův syndrom nebo jiná vážná kožní reakce</b>	Při podezření na SJS nebo další závažné kožní reakce musí být podávání přípravku EXJADE okamžitě ukončeno a nesmí být znovu zahájeno
<b>Hypersenzitivní reakce</b>	Ukončete podávání přípravku a zaveďte přiměřenou léčbu. U pacientů, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, nesmí být léčba znovu zahájena vzhledem k riziku anafylaktického šoku
<b>Zrak a sluch</b>	Poruchy během (zvažte také snížení dávky)
<b>Neobjasněná cytopenie</b>	Rozvoj neobjasněné cytopenie

# Sledování léčby přípravkem Exjade® (deferasirox) 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	2×	Týdně (Také jednou týdně první měsíc léčby po změně dávky)	✓		
Clearance kreatininu	✓	Týdně (nebo sérová hladina cystaninu C)	✓ (nebo sérová hladina cystaninu C)		
Proteinurie	✓		✓		
Sérové transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	✓	Každé 2 týdny	✓		
Tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj (pediatrickí pacienti)	✓				✓
Vyšetření sluchu a zraku (včetně vyšetření očního pozadí)	✓				✓

---

# Renální bezpečnostní profil

---

## Nálezy z klinických studií s přípravkem Exjade

### **Parametry hodnocené v klinických studiích<sup>1</sup>**

Do studií s přípravkem Exjade byli zařazováni pouze nemocní, kteří měli ve vztahu k věku a pohlaví normální hodnoty sérového kreatininu. Jednotlivé výchozí hodnoty sérového kreatininu před zahájením léčby byly propočítávány jako průměr dvou (u některých pacientů tři) hodnot. Průměrný koeficient variace těchto dvou až tří měření u jednotlivých pacientů byl přibližně 10 %<sup>2</sup>. Tato variace je podkladem pro doporučení měřit sérový kreatinin před zahájením léčby přípravkem Exjade dvakrát. V průběhu léčby byl sérový kreatinin stanovován měsíčně. Při vzestupu sérového kreatininu byly prováděny níže popsané úpravy dávky.

### **Výsledky z jednoletého sledování v základních studiích<sup>1</sup>**

V klinických studiích byl pozorován vzestup sérového kreatininu u 36 % pacientů léčených přípravkem Exjade. Vzestup byl definován jako zvýšení sérového kreatininu o >33 % při  $\geq 2$  po sobě jdoucích měřeních. U těchto vzestupů většinou došlo k návratu k normálním hodnotám, avšak u některých pacientů přetrvávaly hodnoty sérového kreatininu nad horní hranicí normální hodnoty.

U většiny pacientů s nárůstem sérového kreatininu (u přibližně 2/3 pacientů) se hladiny vrátily pod úroveň 33 % bez úpravy dávkování. U zbývající třetiny zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na přerušeni léčby. U některých pacientů došlo po snížení dávky pouze ke stabilizaci hodnoty sérového kreatininu.

### **Sledování sérového kreatininu a clearance kreatininu<sup>1</sup>**

Stanovení sérového kreatininu se doporučuje provést před započatím léčby dvakrát.

**Sérový kreatinin, clearance kreatininu** (stanovena Cockcroft-Gaultovou nebo MDRD metodou u dospělých a Schwartzovou metodou u dětí) a/nebo plazmatické hladiny cystatinu C **je nutno monitorovat před zahájením terapie, každý týden v prvním měsíci po zahájení léčby nebo po změně dávky přípravku Exjade a poté jednou měsíčně.**



## Metody pro odhad clearance kreatininu<sup>1</sup>

Pro porovnání je uveden krátký přehled metod pro odhad clearance kreatininu u dospělých a dětí užívajících Exjade.

### Dospělí

Jakmile je zvolena jedna metoda, neměla by se v průběhu sledování měnit za jinou.

#### Vzorec Cockroftův-Gaultův<sup>3</sup>.

Cockroftův-Gaultův vzorec je běžně užívaný ukazatel pro aktuální clearance kreatininu. Tento vzorec užívá k predikci clearance kreatininu hodnotu kreatininu a pacientovu hmotnost. Vzorec určuje clearance kreatininu v ml/min.

$$\text{Clearance kreatininu}^* = \frac{(140 - \text{věk}) \times \text{váha (kg)}}{72^a \times \text{sérový kreatinin (v mg/dl)}}$$

**\* U žen se získaná hodnota násobí konstantou 0,85.**

#### CKD-EPI rovnice<sup>4,5</sup>

V běžné praxi a z perspektivy veřejného zdraví bývá upřednostňována v Severní Americe, Evropě a Austrálii CKD-EPI rovnice.

Míra glomerulární filtrace (GFR) =  $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1) - 1.209 \times 0.993 \text{ věk} \times 1.018$  [u žen]  $\times 1.159$  [u lidí tmavé pleti], kde Scr je sérový kreatinin,  $\kappa$  je 0.7 u žen a 0.9 u mužů,  $\alpha$  je -0.329 u žen a -0.411 u mužů, min znamená minimum Scr/ $\kappa$  nebo 1, a max znamená maximum Scr/ $\kappa$  nebo 1.

### Děti

#### Schwartzův vzorec<sup>6</sup>

$$\text{Clearance kreatininu (ml/min)} = \frac{\text{konstanta}^b \times \text{výška (cm)}}{\text{sérový kreatinin (mg/dl)}}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

<sup>a</sup> Pokud je sérový kreatinin stanoven v mmol/l namísto v mg/dl, měla by konstanta být 815 namísto 72.

<sup>b</sup> Konstanta je 0,55 u dětí a dospívajících dívek nebo 0,70 u dospívajících chlapců.

---

# Sledování renálních funkcí a další postup

---

## Sledování renálních funkcí a další postup

Dávku snižte o 10 mg/kg, pokud sérový kreatinin stoupne.

- Dospělí: >33 % nad výchozí hodnotu a clearance kreatininu klesne pod spodní hranici normálu (LLN 90 ml/min) při dvou po sobě jdoucích návštěvách.
- Děti: buď vzestup nad horní hranici normálu (ULN) nebo pokles clearance kreatininu pod LLN (<90 ml/min) při dvou po sobě jdoucích návštěvách.

---

Po snížení dávky přerušete léčbu, pokud:

- Je sérový kreatinin >33 % nad průměr před zahájením léčby.
- Je clearance kreatininu pod LLN (<90 ml/min).
- Po přerušení může být nová léčba zahájena v závislosti na individuálním klinickém obrazu.

---

V případě potřeby by měla být prováděna vyšetření **renálních tubulárních funkcí** (proteinurie, glykosurie u nediabetiků, nízká hladina sérového draslíku, fosfátů, hořčíku, fosfaturie, aminoacidurie, uráty)

- V případě abnormalit by mělo být zváženo snížení dávky nebo přerušení léčby.
- Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasiemií léčených přípravkem Exjade.

---

Pacienta předejte do péče urologa a zvažte **biopsii ledviny**

- Pokud zůstává sérový kreatinin signifikantně zvýšený a jsou-li zaznamenány abnormální výsledky (např. proteinurie, Fanconiho syndrom) i přes snížení dávky či přerušení léčby.

---

Pacienti s předcházejícím onemocněním ledvin a pacienti, kteří užívají léky, které snižují renální funkci, mohou mít větší riziko komplikací. U pacientů, u kterých se vyvine průjem a zvracení, by měla být zajištěna dostatečná hydratace.

---

# Jaterní bezpečnostní profil

---

## Stanovení funkce jater

U pacientů léčených přípravkem Exjade bylo pozorováno zvýšení hodnot testů funkce jater (sérových transamináz).

- U pacientů léčených Exjade byly po jeho uvedení na trh hlášeny případy selhání jater, z nichž některé byly fatální.
- Většina hlášení jaterního selhání zahrnovala pacienty se závažnými onemocněními, včetně již dříve existující jaterní cirhózy.
- Úloha Exjade, jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru, však nemůže být vyloučena.

---

Vyšetření funkce jater se doporučuje provést před zahájením léčby, pak jednou za měsíc nebo častěji je-li klinicky indikováno:

- Jestliže přetrvává nebo se zvyšuje hodnota jaterních enzymů, které nemá jinou zjevnou příčinu, měla by být léčba přerušena.

## Doporučení v případě poruchy funkce jater

Podání přípravku Exjade není doporučeno u nemocných se závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C).

---

U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B):

- U těchto pacientů má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 %, Exjade musí být u těchto pacientů používán opatrně.
- Jaterní funkce všech pacientů musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc.

---

Zvýšením transamináz až do pětinasobku horní hranice normálu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivněna.

**References:** **1.** Exjade® (deferasirox) dispersible tablets: EU Summary of Product Characteristics. Novartis. **2.** Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corp. **3.** Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*. 1976;16(1): 31-41. **4.** Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785-795. **5.** Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. **6.** Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571-590.