

# EDUKAČNÍ MATERIÁLY

**Exjade<sup>®</sup> (deferasirox)**

**Důležité informace  
pro lékaře předepisující  
přípravek Exjade<sup>®</sup>**

▼ 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-ucinek>

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: +420 225 775 445, email: [farmakovigilance.cz@novartis.com](mailto:farmakovigilance.cz@novartis.com)

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

## Indikace<sup>1,2</sup>

### Chronické přetížení organismu železem po transfuzi

Deferasirox je indikován v léčbě chronického přetížení železem v důsledku opakovaných krevních transfuzí (≥ 7 ml erytrocytární masy/kg/měsíc) u nemocných s beta-talasémií major ve věku 6 a více let.

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

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

### Talasemie nezávislá na podávání krevních transfuzí

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

### Kontraindikace<sup>1</sup>

- Deferasirox je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku
- Deferasirox je kontraindikován v kombinaci s jinými terapeutickými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena
- Deferasirox je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 60 ml/min.
  - Podání deferasiroxu nebylo studováno u nemocných s poškozením ledvin a je kontraindikováno u nemocných se stanovenou CrCl < 60 ml/min.

## Zahájení léčby deferasiroxem

### Vyšetření před zahájením terapie

Vyšetření před léčbou <sup>1,2</sup>	
Test	Před léčbou
Sérový feritin	✓
Koncentrace železa v játrech (LIC) <sup>a</sup>	✓
Sérový kreatinin	2 ×
CrCl a/nebo cystatin C v plazmě	✓
Proteinurie	✓
Sérové transaminázy (ALT a AST)	✓
Bilirubin	✓
Alkalická fosfatáza	✓
Vyšetření sluchu	✓
Vyšetření zraku	✓
Tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj (pediatřičtí pacienti)	✓

<sup>a</sup> U pacientů s talasémií 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 talasémií nezávislou na podávání krevních transfuzí by se mělo během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.<sup>2</sup>

### Konverze dávky mezi Exjade® potahované tablety a dispergovatelné tablety

Existují dvě lékové formy přípravku deferasirox: Exjade® potahované tablety a Exjade® dispergovatelné tablety, každá je k dispozici ve třech silách



- Potahované tablety: 90 mg, 180 mg a 360 mg
- Dispergovatelné tablety: 125 mg, 250 mg a 500 mg

Obě lékové formy obsahují stejnou aktivní složku (deferasirox).

- Exjade® potahované tablety jsou aplikační forma deferasiroxu s upravenou silou a vyšší biologickou dostupností v porovnání s dispergovatelnými tabletami
- Oba typy tablet lze odlišit podle jejich tvaru, barvy, velikosti a vzhledu obalů

Při přechodu pacientů z lékové formy deferasiroxu potahované tablety na dispergovatelné tablety musí dojít ke změně podání a k úpravě dávkování.

### Důležité rozdíly mezi Exjade® potahovanými a dispergovatelnými tabletami

Exjade® potahované tablety	Exjade® dispergovatelné tablety
Síla: 90 mg, 180 mg, 360 mg (oválné, modré tablety)	Síla: 125 mg, 250 mg, 500 mg (kulaté, bílé tablety)
Lze užívat nalačno nebo spolu s lehkým jídlem Tablety se polykají celé a zapíjí se dostatečným množstvím vody. Pacientům, kteří nejsou schopni polykat celé tablety, je možné potahované tablety rozdrtit a nasypat na měkké jídlo, např. jogurt nebo jablečné pyré (čisté jablko)	Je třeba užívat nalačno, nejméně 30 minut před jídlem Dispergovatelné tablety se užívají rozpuštěné ve vodě, pomerančovém nebo jablečném džusu. Dispergovatelné tablety se nesmějí kousat ani polykat celé
Neobsahuje laktózu  90 mg      180 mg      360 mg <small>Tablety nejsou zobrazeny ve skutečné velikosti.</small>	Obsahuje laktózu  125 mg      250 mg      500 mg <small>Tablety nejsou zobrazeny ve skutečné velikosti.</small>

### Převedení z dispergovatelných tablet na potahované tablety

- dávka ve formě potahovaných tablet má být o 30% nižší, než byla dávka ve formě dispergovatelných tablet, zaokrouhlo na počet celých tablet.

Aby nedocházelo k chybám, musí lékařský předpis přípravku Exjade® specifikovat typ přípravku (dispergovatelné tablety nebo potahované tablety) a vypočítanou dávku na den spolu se silou potahovaných nebo dispergovatelných tablet.

Vzhledem k dostupnosti deferasiroxu ve formě potahované tablety nebudou v blízké budoucnosti dispergovatelné tablety v Evropské unii dostupné.

### Konverze dávky mezi Exjade® potahované tablety a dispergovatelné tablety

Exjade® potahované tablety	Exjade® dispergovatelné tablety
Rozmezí dávky: 7–28 mg/kg/den; vypočítáno a zaokrouhlo na počet celých tablet	Rozmezí dávky: 10–40 mg/kg/den; vypočítáno a zaokrouhlo na počet celých tablet
Úprava dávky: zvýšení 3,5 - 7 mg/kg/den	Úprava dávky: zvýšení 5 - 10 mg/kg/den
Terapeutický rozsah dávek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7 mg/kg/den</li> <li>• 14 mg/kg/den (maximální doporučená dávka pro NTD pacienty)</li> <li>• 21 mg/kg/den</li> <li>• 28 mg/kg/den (maximální doporučená dávka pro pacienty s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí)</li> </ul>	Terapeutický rozsah dávek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 mg/kg/den</li> <li>• 20 mg/kg/den (maximální doporučená dávka pro NTD pacienty)</li> <li>• 30 mg/kg/den</li> <li>• 40 mg/kg/den (maximální doporučená dávka pro pacienty s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí)</li> </ul>
Příklad výpočtu denní dávky pro pacienta s chronickým přetížením železem o hmotnosti 50 kg, kterému je podáváno 21 mg/kg/den: • 21 mg/kg/den × 50 kg = 1 050 mg/den Tři (3) 360 mg tablety	Příklad výpočtu denní dávky pro pacienta s chronickým přetížením železem o hmotnosti 50 kg, kterému je podáváno 30 mg/kg/den: • 30 mg/kg/den × 50 kg = 1 500 mg/den Tři (3) 500 mg tablety

## Dávkování přípravkem Exjade® potahované tablety u pacientů s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí

- Doporučená úvodní denní dávka: 14 mg/kg/den tělesné váhy<sup>1</sup>
- Dávky > 28 mg/kg/den se nedoporučují<sup>1</sup>
- Pravidelně monitorujte pacienty<sup>1</sup>

### Úvodní dávka přípravku Exjade® (deferasirox) potahované tablety a úprava dávkování u pacientů s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí<sup>1</sup>

ÚVODNÍ léčba	ZVYŠOVÁNÍ DÁVKY k dosažení cílového stavu nezbytné <sup>a</sup>	SNÍŽENÍ DÁVKY k zamezení nadměrné chelatace	KONEC LÉČBY jakmile je dosaženo cílového stavu
14 mg/kg/den tělesné váhy (doporučená úvodní dávka) 20 jednotek (~ 100 ml/kg) erytrocytární masy nebo SF >1 000 µg/l	Dávku navyšte o 3,5 až 7 mg/kg/den až na dávku 28 mg/kg/den	Dávku snižte o 3,5 až 7 mg/kg/den pokud je SF = 500–1 000 µg/l nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	SF trvale < 500 µg/l
7 mg/kg/den tělesné váhy < 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (~ < 2 jednotky/měsíc pro dospělého)	Dávku navyšte o 3,5 až 7 mg/kg/den až na dávku 28 mg/kg/den	—————	
21 mg/kg/den tělesné váhy >14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (~ < 4 jednotky/měsíc pro dospělého)	Dávku navyšte o 3,5 až 7 mg/kg/den až na dávku 28 mg/kg/den. Zvažte alternativní způsob léčby, pokud není dosaženo uspokojivé léčby při dávkách 28 mg/kg/den	Dávku snižte o 3,5 až 7 mg/kg/den pokud je SF trvale < 2 500 µg/l a má tendenci se dále snižovat nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	
U pacientů již úspěšně léčených deferoxaminem lze stanovit úvodní dávku přípravku Exjade® potahované tablety jako numerickou třetinu dávky deferoxaminu	Dávku navyšte o 3,5 až 7 mg/kg/den, pokud je dávka < 14 mg/kg tělesné hmotnosti a není dosažena dostatečná účinnost	Dávku snižte o 3,5 až 7 mg/kg/den pokud je SF trvale < 2 500 µg/l a má tendenci se dále snižovat nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	
SF [hladina sérového feritinu]; <sup>a</sup> Zvýšení dávky by se mělo uvažovat, pouze pokud pacient léčbu dobře toleruje.			

### 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.

Je doporučeno každý měsíc monitorovat hladinu sérového feritinu ke sledování odpovědi na léčbu a minimalizaci rizika nadměrné chelatace.

- 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 přípravkem Exjade® potahované tablety u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí (NTDT)

- Doporučená úvodní denní dávka: 7 mg/kg/den tělesné hmotnosti<sup>1</sup>
- Dávky > 14 mg/kg/den se nedoporučují<sup>1</sup>
- U pacientů s NTDT se doporučuje jenom jeden cyklus chelatační léčby<sup>1</sup>
- Pravidelně monitorujte pacienty<sup>1</sup>

### Úvodní dávka a úprava dávkování přípravku Exjade® (deferasirox) potahované tablety u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí s přetížením organismu železem<sup>2</sup>

ÚVODNÍ léčba <sup>a</sup>	ZVÝŠENÍ DÁVKY k dosažení cílového stavu, kde je to nezbytné <sup>a,b</sup>	SNÍŽENÍ DÁVKY k zamezení nadměrné chelatace	KONEC LÉČBY jakmile je dosaženo cílového stavu
7 mg/kg/den	Dávku navyšte o 3,5 až 7 mg/kg/den až do maximální dávky 14 mg/kg/den	Dávku snižte na 7 mg/kg/den nebo méně nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	0 znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupná žádná data, a proto se znovuzahájení léčby nedoporučuje.
LIC ≥ 5 mg Fe/g dw nebo SF > 800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g dw nebo SF > 2 000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g dw nebo SF ≤ 2 000 µg/l	<b>Cílový stav</b> LIC < 3 mg Fe/g dw nebo SF < 300 µg/l
dw [suchá hmotnost]; SF [hladina sérového feritinu] <sup>a</sup> U pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí se dávky vyšší než 14 mg/kg/den nedoporučují. U pacientů bez stanovené LIC a s hladinou sérového feritinu ≤ 2 000 µg/l by dávka neměla překročit 7 mg/kg/den. <sup>b</sup> Zvýšení dávky by se mělo uvažovat, pouze pokud nemají parametry LIC a sérový feritin sestupný trend a pacient léčbu dobře toleruje.			

### Pediatričtí pacienti s NTDT<sup>1</sup>

U pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí by dávka neměla překročit 7 mg/kg/den. Aby se zamezilo nadměrné chelataci, měla by být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu ≤ 800 µg/l hodnocena LIC každé tři měsíce.<sup>1</sup>

**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. Pro pacienty s NTDT je doporučen jeden cyklus léčby. **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.**<sup>1</sup>

## Dávkování přípravkem Exjade® dispergovatelné tablety u pacientů s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí

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

### Úvodní dávka přípravku Exjade® (deferasirox) dispergovatelné tablety a úprava dávkování u pacientů s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí<sup>2</sup>

ÚVODNÍ léčba	ZVÝŠENÍ DÁVKY k dosažení cílového stavu nezbytné <sup>a</sup>	SNÍŽENÍ DÁVKY k zamezení nadměrné chelatace	KONEC LÉČBY jakmile je dosaženo cílového stavu
20 mg/kg/den tělesné váhy (doporučená úvodní dávka) 20 jednotek (~ 100 ml/kg) erytrocytární masy nebo SF >1000 µg/l	Dávku navyšujte o 5 až 10 mg/kg/den až na dávku 40 mg/kg/den	Dávku snižte o 5 až 10 mg/kg/den pokud je SF = 500–1 000 µg/l nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	
10 mg/kg/den tělesné váhy <7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (~ < 2 jednotky/měsíc pro dospělého)	Dávku navyšujte o 5 až 10 mg/kg/den až na dávku 40 mg/kg/den	—————	
30 mg/kg/den tělesné váhy >14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (~ < 4 jednotky/měsíc pro dospělého)	Dávku navyšujte o 5 až 10 mg/kg/den až na dávku 40 mg/kg/den	Dávku snižte o 5 až 10 mg/kg/den pokud je SF trvale < 2 500 µg/l a má tendenci se dále snižovat nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	SF trvale < 500 µg/l
U pacientů již úspěšně léčených deferoxamínem lze stanovit úvodní dávku přípravku Exjade® dispergovatelné tablety jako numerickou polovinu dávky deferoxamínu	Dávku navyšujte o 5 až 10 mg/kg/den, pokud je dávka < 20 mg/kg tělesné hmotnosti a není dosažena dostatečná účinnost	Dávku snižte o 5 až 10 mg/kg/den pokud je SF trvale < 2 500 µg/l a má tendenci se dále snižovat nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	

SF [hladina sérového feritinu]; <sup>a</sup> Zvýšení dávky by se mělo uvažovat, pouze pokud pacient léčbu dobře toleruje.

### 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.

Je doporučeno každý měsíc monitorovat hladinu sérového feritinu ke sledování odpovědi na léčbu a minimalizaci rizika nadměrné chelatace.

- 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 přípravkem Exjade® dispergovatelné tablety u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí

- Doporučená úvodní denní dávka: 10 mg/kg/den tělesné hmotnosti<sup>1</sup>
- Dávky > 20 mg/kg/den se nedoporučují<sup>1</sup>
- U pacientů s NTD se doporučuje jenom jeden cyklus chelatační léčby<sup>1</sup>
- Pravidelně monitorujte pacienty pro kontrolu správnosti léčby<sup>1</sup>

### Úvodní dávka a úprava dávkování přípravku Exjade® (deferasirox) dispergovatelné tablety u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí s přetížením organismu železem<sup>2</sup>

ÚVODNÍ léčba <sup>a</sup>	ZVÝŠENÍ DÁVKY k dosažení cílového stavu, kde je to nezbytné <sup>a,b</sup>	SNÍŽENÍ DÁVKY k zamezení nadměrné chelatace	KONEC LÉČBY jakmile je dosaženo cílového stavu
10 mg/kg/den	Navyšte dávku o 5 až 10 mg/kg/den až do maximální dávky 20 mg/kg/den pro dospělé pacienty a 10 mg/kg/den pro pediatrické pacienty	Snižte dávku na 10 mg/kg/den nebo méně nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	Znovuzahájení léčby není doporučeno pro pacienty s NTD
LIC ≥ 5 mg Fe/g dw nebo SF > 800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g dw nebo SF > 2000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g dw nebo SF ≤ 2000 µg/l	Cílový stav LIC < 3 mg Fe/g dw nebo SF < 300 µg/l

dw [suché hmotnosti]; SF [hladina sérového feritinu]  
<sup>a</sup> 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 ≤ 2000 µg/l by dávka neměla překročit 10 mg/kg/den.  
<sup>b</sup> Zvýšení dávky by se mělo uvažovat, pouze pokud nemají parametry LIC a sérový feritin sestupný trend a pacient léčbu dobře toleruje.

### Pediatričtí pacienti s NTD<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 ≤ 800 µg/l hodnocena LIC každé tři měsíce.<sup>1</sup>

**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.**<sup>1</sup>

## Zvažte přerušení léčby deferasiroxem,<sup>1,2</sup> pokud:

Parametr	Podmínky přerušení léčby
Sérový feritin	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)
Sérový kreatinin	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
Proteinurie	Přetrvávající abnormální hodnoty – pacienta nutno předat do péče nefrologa a zvážit biopsii
Tubulární markery	Přetrvávající abnormální hodnoty – pacienta nutno předat do péče nefrologa a zvážit biopsii (zvažte také snížení dávky)
Sérové transaminázy (ALT a AST)	Přetrvávající a progresivní zvýšení jaterních enzymů
Metabolická acidóza	Rozvoj metabolické acidózy
SJS, TEN nebo jiná vážná kožní reakce (např. DRESS)	Při podezření na vážnou kožní reakci musí být podávání přípravku okamžitě ukončeno a nesmí být znovu zahájeno
Hypersenzitivní reakce	Při výskytu hypersenzitivní reakce: Ukončete podávání přípravku a zahajte vhodnou léčbu. U pacientů, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, nesmí být léčba znovu zahájena vzhledem k riziku anafylaktického šoku
Zrak a sluch	Poruchy během léčby (snížení dávky či přerušení léčby)
Neobjasněná cytopenie	Rozvoj neobjasněné cytopenie
<small>DRESS [poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky]  TEN [toxická epidermální nekrolýza]  SJS [Stevens-Johnson syndrom]</small>	

## Doporučené sledování pacientů před a v průběhu léčby deferasiroxem:<sup>1,2</sup>

	Začátek léčby	1. měsíc po zahájení léčby deferasiroxem nebo změně dávky	Měsíčně	Každé 3 měsíce	Ročně
Sérový feritin	✓		✓		
Koncentrace železa v játrech (LIC) <sup>a</sup>	✓			✓ (pouze u pediatrických pacientů jestliže je SF ≤ 800µg/l)	
Sérový kreatinin	2x	Týdně (také jednou týdně první měsíc léčby po změně dávky)	✓		
CrCl a/nebo cystatin C v plazmě	✓	Týdně (také jednou týdně první měsíc léčby po změně dávky)	✓		
Proteinurie	✓		✓		
Sérové transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	✓	Každé 2 týdny	✓		
Tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj (pediatři či pacienti)	✓				✓
Vyšetření sluchu/zraku (včetně fundoskopie)	✓				✓

<sup>a</sup>Pro pacienty s NTD: Měřte přetížení organismu železem pomocí LIC. LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a má být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů se má během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.<sup>2</sup>

Výsledky testů sérového kreatininu, CrCl, cystatinu C v plazmě, proteinurie, SF a jaterních aminotransferáz, bilirubinu a alkalické fosfatázy je nutno zaznamenávat a pravidelně vyhodnocovat z hlediska vývoje. Výsledky by měly být rovněž uvedeny ve zdravotnické dokumentaci pacienta, spolu s výchozími hodnotami před léčbou pro všechny testy.

# Renální bezpečnostní profil

## Nálezy z klinických studií

### Parametry hodnocené v klinických studiích<sup>1,2</sup>

DDo 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 tří) hodnot. Průměrný koeficient variace těchto dvou až tří měření u jednotlivých pacientů byl přibližně 10%.<sup>1</sup> Tato variace je podkladem pro doporučení měřit sérový kreatinin před zahájením léčby deferasiroxi 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>1,2</sup>

V klinických studiích se zvýšení sérového kreatininu o > 33 % při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních (někdy nad horní hranici normálního rozmezí) vyskytlo asi u 36 % pacientů. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. Asi u dvou třetin pacientů se hladiny vrátily pod úroveň 33 % bez úpravy dávkování. U zbývajících třetiny zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na ukončení léčby. V některých případech byla po snížení dávky pozorována pouze stabilizace hodnot sérového kreatininu.

### Sledování sérového kreatininu a clearance kreatininu (CrCl)<sup>1,2</sup>

Stanovení sérového kreatininu se doporučuje provést před započítím léčby dvakrát. Sérový kreatinin, clearance kreatininu (stanovená Cockcroft-Gaultovou nebo MDRD metodou u dospělých a Schwartzovou metodou u dětí) a/nebo plazmatické hladiny cystatinu C je nutno monitorovat před léčbou, každý týden v prvním měsíci po zahájení léčby nebo po změně dávky deferasiroxi a poté jednou měsíčně.

### Metody pro odhad CrCl<sup>1,2</sup>

#### 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 Cockcroftův-Gaultův<sup>3</sup>.

Cockcroftův-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.

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

\* 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>

$$\text{Clearance kreatinu (ml/min)} = \frac{\text{konstanta}^b \times \text{výška (cm)}}{\text{seróv ý kreatinin (v mg/dl)}^a}$$

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.

# Renální bezpečnostní profil (pokračování)

## Sledování renálních funkcí a další postup<sup>1,2</sup>

Exjade® (deferasirox) potahované tablety: Snížení dávky o 7 mg/kg/den, pokud<sup>1</sup>

- Dospělí pacienti: Sérový kreatinin > 33% nad průměrnou hodnotou před léčbou a CrCl < LLN (90 ml/min) při dvou po sobě jdoucích návštěvách.
- Pediatři pacienti: Sérový kreatinin buď vzestup nad věkově odpovídající ULN a/nebo pokles CrCl pod LLN (< 90 ml/min) při dvou po sobě jdoucích návštěvách.

Po úpravě dávky, přerušte léčbu, jestliže

- Sérový kreatinin zůstává > 33 % nad průměrnou hodnotou před léčbou a/nebo
- CrCl < LLN (< 90 ml/min).

Je-li to klinicky indikováno, monitorujte renální tubulární funkce (např. proteinurie, glykosurie u nediatetiků, nízká hladina sérového draslíku, fosfátů, hořčiku, fosfaturie, aminoacidurie, uráty)

- V případě abnormalit zvažte snížení dávky nebo přerušení léčby.
- Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasiemi léčených deferasiroxiem.

Pacienti je nutno předat do péče nefrologovi a případně zvážit biopsii ledvin.

- pokud při snížení dávky nebo vysazení zůstává sérový kreatinin významně zvýšen a existují-li jiné abnormality (např. proteinurie, Fanconiho syndrom).

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

Pediatři pacienti s talasiemi jsou ve větším riziku renální tubulopatie (zejména metabolické acidózy)

Jestliže u pacienta dojde k poruchám chování, mějte na paměti možnost rozvoje hyperamoničké encefalopatie (zejména u dětí), důležité je včasné stanovení hladiny amoniaku.

## Jaterní bezpečnostní profil

### Stanovení funkce jater

U pacientů léčených deferasiroxem bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů.

- U pacientů léčených deferasiroxem 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 deferasiroxu, 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, přerušete léčbu.

### Doporučení v případě poruchy funkce jater

Nedoporučuje se podávat deferasirox pacientům s těžkou 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 %, deferasirox 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 aminotransferáz až do pětinašobku horní hranice normálu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivněna.

Jestliže u pacienta dojde k poruchám chování, mějte na paměti možnost rozvoje hyperamoniické encefalopatie (zejména u dětí), důležité je včasné stanovení hladiny amoniaku.

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

## Referenční seznam činností týkajících se dávkování a sledování biologických parametrů při léčbě deferasiroxem – určeno pro lékaře

Tento dokument je zaměřen na nejdůležitější informace týkající se dávkování přípravku Exjade, úpravy dávky a požadavků na sledování biologických parametrů v průběhu léčby. Úplnou informaci najdete v Souhrnu informací o přípravku.

▼ 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-ucinek>

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: +420 225 775 445, email: [farmakovigilance.cz@novartis.com](mailto:farmakovigilance.cz@novartis.com)

Verze: 04

Schváleno SÚKL: XX/XX/2021



**Přetížení železem při chronické transfuzní léčbě**

**Po podání ~ 100 ml/kg erytrocytárního koncentráту (20 jednotek) nebo při sérových koncentracích ferritinu > 1 000 µg/l → Počáteční dávka: 14 mg/kg/den (FCT)\***

**Talasemie nezávislá na podávání krevních transfuzí**

**Pokud je LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti nebo přetrvávající sérové koncentrace ferritinu jsou > 800 µg/l → Počáteční dávka: 7 mg/kg/den (FCT)\***

### Zahájení léčby

## Sledované parametry

### Sérový ferritin:

- Výchozí
- Běžné kontroly 1 x měsíčně

### Koncentrace železa v játrech (LIC) (pouze u pacientů s NTD):

- Výchozí
- 1 x za 3 měsíce (pouze u pediatrických pacientů, pokud je sérová koncentrace ferritinu ≤ 800 µg/l)

### Sérová koncentrace kreatininu:

- Výchozí, ve dvojitím měření
- 1 x týdně v prvním měsíci po zahájení léčby deferasiroxem nebo po úpravě jeho dávky
- Běžné kontroly 1 x měsíčně

### Clearance kreatininu a/nebo plazmatické koncentrace cystatinu C:

- Výchozí ve dvojitím měření
- 1 x týdně v prvním měsíci po zahájení léčby deferasiroxem nebo po úpravě jeho dávky
- Běžné kontroly 1 x měsíčně

### Proteinurie:

- Výchozí
- Běžné kontroly 1 x měsíčně

### Jaterní funkce (sérové aminotransferázy, bilirubin, alkalická fosfatáza):

- Výchozí,
- 1 x za 2 týdny v prvním měsíci po zahájení léčby deferasiroxem nebo po úpravě jeho dávky
- Běžné kontroly 1 x měsíčně

### Tělesná hmotnost a výška:

- Výchozí
- Běžné kontroly 1 x za rok

### Ušní a oční vyšetření (včetně vyšetření očního pozadí)

- Výchozí
- Běžné kontroly 1 x za rok

### Stav pohlavního vývoje (pediatrickí pacienti)

- Výchozí
- Běžné kontroly 1 x za rok

### Konkomitanti medicace k zamezení lékových interakcí (druh a koncentrace podle etikety)

- Průběžně a pravidelně
- Při změnách léčby

## Úprava dávk v průběhu léčby

### **Zvyšování dávk v případě, že je sérová koncentrace ferritinu > 2 500 µg/l**

- Zvyšujte postupně o 3,5 až 7 mg/kg/den do **maximální dávky 28 mg/kg/den (FCT)\***

### **Snížování dávk v případě, že je sérová koncentrace ferritinu < 2 500 µg/l**

- Snížujte postupně o 3,5 až 7 mg/kg/den (FCT), nebo pečlivě kontrolujte ledvinné a jaterní funkce a sérové koncentrace ferritinu\*

### **Zvyšování dávk v případě, že je sérová koncentrace ferritinu > 2 000 µg/l nebo LIC ≥ 7 mg Fe/g suché hmotnosti**

- Zvyšujte postupně: o 3,5 až 7 mg/kg/den do maximální dávky 7 mg/kg/den u pediatrických pacientů a 14 mg/kg/den u dospělých (FCT)\*

### **Snížování dávk v případě, že je sérová koncentrace ferritinu < 2 000 µg/l nebo LIC < 7 mg Fe/g suché hmotnosti**

- Snížujte postupně o 3,5 až 7 mg/kg/den (FCT), nebo pečlivě kontrolujte ledvinné a jaterní funkce a sérové koncentrace ferritinu\*

## Přerušení léčby

- Je-li dosažena cílová sérová koncentrace ferritinu nebo její hodnoty jsou setrvale < 500 µg/l

- Je-li dosažena cílová sérová koncentrace ferritinu nebo její hodnoty jsou setrvale < 300 µg/l nebo LIC < 3 mg Fe/g suché hmotnosti Opakování léčby se nedoporučuje

- Jestliže po snížení dávk sérová koncentrace ferritinu zůstává > 33 % nad výchozí hodnotou a/nebo clearance kreatininu je < LLN (90 ml/min)
- V případě perzistující proteinurie
- Při zjištění odchylek ukazatelů tubulární funkce a/nebo je-li to klinicky indikováno

- V případě přetrvávajícího nebo progredujícího zvýšení jaterních enzymů (sérových aminotransferáz)

- V případě poruchy zraku nebo sluchu
- Při rozvoji nevysvětlitelné cytopenie
- V jiných případech<sup>s</sup>

\*Další příklady výpočtu dávk nebo její úpravy jsou uvedeny v příslušném Souhrnu údajů o přípravku.

<sup>s</sup>Další informace o úpravě dávk nebo přerušení léčby při odchylkách renálních nebo jaterních funkcí, metabolické acidóze, nežádoucích kožních reakcích a reakcích přecitlivělosti naleznete v příslušném Souhrnu údajů o přípravku.

**FCT** = potažované tablety; **LIC** = jaterní koncentrace železa; **LLN** = spodní limit rozptěti normálních hodnot; **NTDT** = talasemie nezávislá na podávání krevních transfuzí

## Literatura

1. Data on file. Novartis Pharmaceuticals Corp.
2. Exjade® (deferasirox) dispersible tablets: EU Summary of Product Characteristics. Novartis; April 2016.
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.

