

Ważne informacje dotyczące terapii deferazyroksem

Wskazania¹

Przewlekłe potransfuzyjne obciążenie żelazem

Deferazyroks jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Deferazyroks jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:

- u dzieci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi (≥ 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi (< 7 ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

Talasemia niezależna od transfuzji

Deferazyroks jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoksamina jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

Przeciwwskazania¹

- Deferazyroks jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którykolwiek składnik pomocniczy
- Deferazyroks jest przeciwwskazany w skojarzeniu z innymi terapiami za pomocą substancji chelatujących żelazo, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa takiego połączenia
- Deferazyroks jest przeciwwskazany u pacjentów z szacowanym klirensem kreatyniny < 60 ml/min
 - Deferazyroksu nie badano u pacjentów z niewydolnością nerek i lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z szacowanym klirensem kreatyniny < 60 ml/min

Rozpoczęcie leczenia deferazyrokssem

Przed rozpoczęciem terapii

Procedury i badania przed leczeniem ¹	
Test	Przed leczeniem
SF	✓
LIC ^a	✓
Kreatynina w surowicy	2×
CrCl i/lub cystatyna C w osoczu	✓
Białkomocz	✓
Transaminazy w surowicy (AlAT i AspAT)	✓
Bilirubina	✓
Fosfatasa alkaliczna	✓
Badanie słuchu	✓
Badanie okulistyczne	✓
Wzrost i masa ciała	✓
Rozwój płciowy (u pacjentów pediatrycznych)	✓

AlAT, aminotransferaza alaninowa; AspAT, aminotransferaza asparaginianowa; CrCl, klirens kreatyniny; LIC, stężenie żelaza w wątrobie; SF, ferrytyna w surowicy

^a U pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (ang. *non-transfusion-dependent thalassemia*, NTD): Zmierzenie obciążenia żelazem za pomocą LIC. W przypadku pacjentów z NTD LIC jest preferowaną metodą określania stopnia przeciążenia żelazem i należy ją stosować, kiedy jest to możliwe. Aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji, należy zachować ostrożność w czasie terapii chelatującej u wszystkich pacjentów¹.

Porównanie dawek pomiędzy Exjade® tabletki powlekane/granulat (produkt w postaci granulatu jest niedostępny na rynku polskim) a Exjade® tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej







Deferazyroks występuje w różnych postaciach: Exjade tabletki powlekane/granulat i Exjade tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej, każda w trzech mocach¹

- Tabletki powlekane/granulat: 90 mg, 180 mg i 360 mg
- Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej: 125 mg, 250 mg i 500 mg

Wszystkie postaci mają tę samą substancję czynną (deferazyroks).

- Exjade tabletki powlekane/granulat stanowią postać o dostosowanej dawce deferazyroksu, o większej biodostępności niż tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej
- Postaci różnią się kształtem i/lub kolorem i/lub rozmiarem i/lub wyglądem opakowania

Zmieniając leczenie deferazyroksem z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej na tabletki powlekane/granulat, należy stosować inne dawkowanie i inny sposób podawania.

Ważne różnice pomiędzy Exjade tabletki powlekane, Exjade granulat a Exjade tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej		
Exjade tabletki powlekane ^{1,2}		
Moc: 90 mg, 180 mg, 360 mg (owalne, niebieskie tabletki)	Można przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem Tabletki można połykać w całości, popijając niewielką ilością wody Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki powlekanej Exjade, mogą ją rozkruszyć i dosypać do miękkiego pokarmu (np. jogurtu lub musu jabłkowego)	Nie zawiera laktozy  90 mg  180 mg  360 mg
Exjade granulat ¹		
Moc: 90 mg, 180 mg, 360 mg (biały lub białawy granulat w saszetce)	Można przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem Granulat należy zażywać po dosypaniu do półpłynnego pokarmu (np. jogurtu lub musu jabłkowego)	Nie zawiera laktozy 90 mg 180 mg 360 mg
Exjade tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej ¹		
Moc: 125 mg 250 mg 500 mg (okrągłe, białawe tabletki)	Muszą być przyjmowane na czczo, przynajmniej 30 minut przed posiłkiem Tabletki rozpuścić w wodzie, soku pomarańczowym lub jabłkowym. Tabletek nie wolno żuć ani połykać w całości	Zawiera laktozę  125 mg  250 mg  500 mg

Przedstawione tabletki nie są rzeczywistych rozmiarów.

Porównanie dawek pomiędzy Exjade® tabletki powlekane/granulat oraz Exjade® tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej (ciąg dalszy)

Zmiana z tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej na tabletki powlekane/granulat¹

- Dawka tabletek powlekanych/granulatu powinna być o 30% niższa od dawki tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej, zaokrąglona do najbliższej całej tabletki powlekanej/saszetki.

Aby uniknąć błędnego dawkowania, ważne jest podanie na receptie postaci leku (tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej lub tabletki powlekane/granulat) oraz obliczonej dawki dobowej z uwzględnieniem dawki tabletek powlekanych/granulatu lub tabletek do sporządzania zawiesiny doustnej.

W związku z dostępnością deferyzyroksu w postaci tabletek powlekanych/granulatu, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej w najbliższej przyszłości przestaną być dostępne w Unii Europejskiej.

Porównanie dawek pomiędzy Exjade tabletki powlekane/granulat a Exjade tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

Exjade tabletki powlekane/granulat ^{1,2}	Exjade tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej ¹
Zakres dawek: 7 do 28 mg/kg mc./dobę Obliczone i zaokrąglone do najbliższej całej tabletki/saszetki	Zakres dawek: 10 do 40 mg/kg mc./dobę Obliczone i zaokrąglone do najbliższej całej tabletki
Dostosowanie dawki: stopniowo po 3,5-7 mg/kg mc./dobę	Dostosowanie dawki: stopniowo po 5-10 mg/kg mc./dobę
Zakres dawek terapeutycznych:	Zakres dawek terapeutycznych:
<ul style="list-style-type: none"> 7 mg/kg mc./dobę 14 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka zalecana dla pacjentów z NTD) 21 mg/kg mc./dobę 28 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka zalecana dla pacjentów z obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami) 	<ul style="list-style-type: none"> 10 mg/kg mc./dobę 20 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka zalecana dla pacjentów z NTD) 30 mg/kg mc./dobę 40 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka zalecana dla pacjentów z obciążeniem żelazem spowodowanym transfuzjami)
Przykład dawki dobowej obliczonej dla pacjenta o masie ciała 50 kg z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji krwi, otrzymującego 21 mg/kg mc./dobę: 21 mg/kg mc./dobę * 50 kg = 1050 mg/dobę Trzy (3) tabletki/saszetki po 360 mg	Przykład dawki dobowej obliczonej dla pacjenta o masie ciała 50 kg z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji krwi, otrzymującego 30 mg/kg mc./dobę: 30 mg/kg mc./dobę * 50 kg = 1500 mg/dobę Trzy (3) tabletki po 500 mg

Dawkowanie Exjade® tabletki powlekane/granulat u pacjentów z przewlekłym potransfuzyjnym obciążeniem żelazem

- Rekomendowana dawka początkowa: 14 mg/kg masy ciała/dobę^{1,2}
- Nie zaleca się podawania dawek > 28 mg/kg/dobę¹
- Regularnie monitoruj swoich pacjentów¹

Dawka początkowa leku Exjade (deferyzyroks) tabletki powlekane/granulat oraz dostosowanie dawki u pacjentów z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem¹

WŁĄCZ leczenie Exjade	ZWIĘKSZ DAWKĘ, aby osiągnąć docelowe stężenie SF, gdy to konieczne ^a	ZMNIJSZ DAWKĘ, aby uniknąć nadmiernej chelatacji	PRZERWANIE TERAPII Rozważ przerwanie po osiągnięciu docelowego stężenia SF
14 mg/kg masy ciała na dobę (rekomendowana dawka początkowa) 20 U (~100 ml/kg) KKCz lub SF > 1000 µg/l	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę, gdy SF = 500-1000 µg/l, lub ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby i stężenie ferrytyny w surowicy	
7 mg/kg masy ciała na dobę (~ < 2 jednostki/miesiąc u dorosłych)	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę		
21 mg/kg masy ciała na dobę (~ > 4 jednostki/miesiąc u dorosłych)	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę Rozważ alternatywne opcje leczenia przy braku zadowalającej kontroli dawkami > 28 mg/kg/dobę	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę, gdy SF stale < 2500 µg/l i wykazuje tendencję spadkową w czasie, lub ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy	SF stale < 500 µg/l
Pacjenci już dobrze kontrolowani przy leczeniu deferyksaminą Można rozważyć początkową dawkę Exjade tabletki powlekane, która liczbowo wynosi jedną trzecią dawki deferyksaminy	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę, jeśli dawka wynosi < 14 mg/kg mc./dobę i nie uzyskano wystarczającej skuteczności	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę, gdy SF stale < 2500 µg/l i wykazuje tendencję spadkową w czasie, lub ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy	

KKCz, koncentrat krwinek czerwonych; SF, ferrytyna w surowicy; U – jednostki

^a Ponadto zwiększenie dawki należy rozważyć wyłącznie, jeśli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy.

Pacjenci pediatryczni z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji¹

- Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji są takie same jak u dorosłych pacjentów.
- Zaleca się monitorowanie stężenia ferrytyny w surowicy co miesiąc w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji.
- Obliczając dawkę, należy uwzględnić zmianę masy ciała pacjenta pediatrycznego w czasie.
- U dzieci w wieku między 2 a 5 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji narażenie jest mniejsze niż u dorosłych. Dlatego też grupa ta może wymagać większych dawek niż dawki stosowane u dorosłych. Jednakże początkowa dawka powinna być taka sama jak u dorosłych, a następnie powinna być indywidualnie modyfikowana.

Dawkowanie Exjade® tabletki powlekane/granulat u pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (ang. *non-transfusion-dependent thalassemia, NTD*)

- Zalecana dawka początkowa: 7 mg/kg masy ciała/dobę^{1,2}
- Nie zaleca się podawania dawek > 14 mg/kg/dobę¹
- U pacjentów z NTD zaleca się tylko jeden kurs leczenia Exjade¹
- Regularnie monitoruj swoich pacjentów¹

Exjade (deferazyroks) tabletki powlekane/granulat – dawka początkowa i dostosowanie dawkowania u pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji ¹			
WŁĄCZ leczenie Exjade ^a	ZWIĘKSZANIE DAWKI, aby osiągnąć docelowe stężenie SF, gdy to konieczne ^{a,b}	ZMNIEJSZANIE DAWKI, aby uniknąć nadmiernej chelatacji	KONIEC TERAPII po osiągnięciu docelowego stężenia SF
7 mg/kg/dobę	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę	Zmniejsz dawkę do 7 mg/kg/dobę lub mniejszej lub ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy	Brak dostępnych danych o wznowieniu leczenia u pacjentów z ponowną kumulacją żelaza po uzyskaniu zadowalającego stężenia w organizmie, dlatego ponowne leczenie nie jest zalecane
LIC ≥ 5 mg Fe/g s.m. LUB SF stale > 800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g s.m. LUB SF stale > 2000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g s.m. LUB SF stale ≤ 2000 µg/l	CEL LIC < 3 mg Fe/g s.m. LUB SF stale < 300 µg/l

s.m., sucha masa; LIC, stężenie żelaza w wątrobie; SF, ferrytyna w surowicy

^a U pacjentów z NTD dawki powyżej 14 mg/kg/dobę nie są zalecane. U pacjentów bez oznaczenia LIC i z SF ≤ 2000 µg/l dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg/dobę.

^b Ponadto zwiększenie dawki należy rozważyć wyłącznie, jeśli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy.

Pacjenci pediatryczni z NTD¹

U pacjentów pediatrycznych dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg/dobę. Aby uniknąć nadmiernej chelatacji, LIC należy monitorować co 3 miesiące, gdy SF wynosi ≤ 800 µg/l.

OSTRZEŻENIE: Dane u dzieci z NTD są bardzo ograniczone. Dlatego leczenie deferazyroksiem należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych i obserwować obciążenie żelazem w populacji dzieci i młodzieży. W przypadku pacjentów z NTD proponuje się jeden kurs leczenia. Ponadto, przed podaniem deferazyroksu dzieciom z ciężkim przeciążeniem żelazem z NTD, lekarz powinien być świadomy, że skutki długotrwałej ekspozycji u tych pacjentów są obecnie nieznanne.

Dawkowanie Exjade® tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów z przewlekłym potransfuzyjnym obciążeniem żelazem

- Rekomendowana dawka początkowa: 20 mg/kg masy ciała/dobę¹
- Nie zaleca się podawania dawek > 40 mg/kg/dobę¹
- Regularnie monitoruj pacjentów¹

Dawka początkowa leku Exjade (deferazyroks) tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej oraz dostosowanie dawki u pacjentów z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem¹

WŁĄCZ leczenie Exjade	ZWIĘKSZ DAWKĘ, aby osiągnąć docelowe stężenie SF, gdy to konieczne ^a	ZMNIEJSZ DAWKĘ, aby uniknąć nadmiernej chelatacji	PRZERWANIE TERAPII Rozważ przerwanie po osiągnięciu docelowego stężenia SF
20 mg/kg masy ciała na dobę (rekomendowana dawka początkowa) 20 U (~100 ml/kg) KKCz lub SF > 1000 µg/l	Zwiększaj dawkę stopniowo po 5 do 10 mg/kg/dobę	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 5 do 10 mg/kg/dobę, gdy SF = 500-1000 µg/l, lub ściśle monitoruj funkcję wątroby i nerek oraz stężenie ferrytyny w surowicy	SF stale < 500 µg/l
10 mg/kg masy ciała na dobę < 7 ml/kg/miesiąc KKCz (~ < 2 jednostki/miesiąc u dorosłych)	Zwiększaj dawkę stopniowo po 5 do 10 mg/kg/dobę	—————	
30 mg/kg masy ciała na dobę > 14 ml/kg/miesiąc KKCz (~ > 4 jednostki/miesiąc u dorosłych)	Zwiększaj dawkę stopniowo po 5 do 10 mg/kg/dobę. Rozważ alternatywne opcje leczenia przy braku zadowalającej kontroli dawkami > 40 mg/kg/dobę	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 5 do 10 mg/kg/dobę, gdy SF stale < 2500 µg/l, i wykazuje tendencję spadkową w czasie lub ściśle monitoruj funkcję wątroby i nerek oraz stężenie ferrytyny w surowicy	
Pacjenci już dobrze kontrolowani przy leczeniu deferoksaminą Początkowa dawka Exjade, która liczbowo wynosi połowę dawki deferoksaminy	Zwiększaj dawkę stopniowo po 5 do 10 mg/kg/dobę, jeśli dawka wynosi < 20 mg/kg masy ciała/dobę i nie uzyskano wystarczającej skuteczności	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 5 do 10 mg/kg/dobę, gdy SF stale < 2500 µg/l, i wykazuje tendencję spadkową w czasie lub ściśle monitoruj funkcję wątroby i nerek oraz stężenie ferrytyny w surowicy	

KKCz, koncentrat krwinek czerwonych; SF, ferrytyna w surowicy; U, jednostki

^a Ponadto zwiększenie dawki należy rozważyć wyłącznie, jeśli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy.

Pacjenci pediatryczni z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji¹

- Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji są takie same jak u dorosłych pacjentów
- Zaleca się monitorowanie stężenia ferrytyny w surowicy co miesiąc w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji
- Obliczając dawkę, należy uwzględnić zmianę masy ciała pacjenta pediatrycznego w czasie
- U dzieci w wieku między 2 a 5 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji narażenie jest mniejsze niż u dorosłych. Dlatego też grupa ta może wymagać większych dawek niż dawki stosowane u dorosłych. Jednakże początkowa dawka powinna być taka sama jak u dorosłych, a następnie powinna być indywidualnie modyfikowana

Dawkowanie Exjade® tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (ang. *non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT*)

- Zalecana dawka początkowa: 10 mg/kg masy ciała/dobę¹
- Nie zaleca się podawania dawek > 20 mg/kg/dobę¹
- U pacjentów z NTDT zaleca się tylko jeden kurs leczenia Exjade
- Regularnie monitoruj pacjentów, aby zapewnić właściwe leczenie¹

Dawka początkowa leku Exjade® (deferazyroks) tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej oraz dostosowanie dawki u pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji ¹			
WŁĄCZ leczenie Exjade ^a	ZWIĘKSZANIE DAWKI, aby osiągnąć docelowe stężenie SF, gdy to konieczne ^{a,b}	ZMNIEJSZANIE DAWKI, aby uniknąć nadmiernej chelatacji	KONIEC TERAPII po osiągnięciu docelowego stężenia SF
10 mg/kg/dobę	Zwiększaj dawkę stopniowo po 5 do 10 mg/kg/dobę	Zmniejsz dawkę do 10 mg/kg/dobę lub mniejszej lub ściśle monitoruj funkcję wątroby i nerek oraz stężenie ferrytyny w surowicy	W przypadku pacjentów z NTDT ponowne leczenie nie jest zalecane
LIC ≥ 5 mg Fe/g s.m. LUB SF stale > 800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g s.m. LUB SF stale > 2000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g s.m. LUB SF stale ≤ 2000 µg/l	CEL LIC < 3 mg Fe/g s.m. LUB SF stale < 300 µg/l

s.m., sucha masa; LIC, stężenie żelaza w wątrobie; SF, ferrytyna w surowicy

^a U pacjentów z NTDT dawki powyżej 20 mg/kg/dobę nie są zalecane. U pacjentów bez oznaczenia LIC i z SF ≤ 2000 µg/l dawkowanie nie powinno przekraczać 10 mg/kg/dobę

^b Ponadto zwiększenie dawki należy rozważyć wyłącznie, jeśli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy

Pacjenci pediatryczni z NTDT

U pacjentów pediatrycznych dawkowanie nie powinno przekraczać 10 mg/kg/dobę. Aby uniknąć nadmiernej chelatacji, LIC należy monitorować co 3 miesiące, gdy SF wynosi ≤ 800 µg/l.

OSTRZEŻENIE: Dane u dzieci z NTDT są bardzo ograniczone. Dlatego leczenie deferazyroksiem należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych i obserwować obciążenie żelazem w populacji dzieci i młodzieży. W przypadku pacjentów z NTDT proponuje się jeden kurs leczenia. Ponadto, przed podaniem deferazyroksu dzieciom z ciężkim przeciążeniem żelazem z NTDT, lekarz powinien być świadomy, że skutki długotrwałej ekspozycji tych pacjentów są obecnie nieznane.

Rozważania dotyczące przerwania leczenia deferazyroksiem¹

Rozważany parametr	Warunki przerwania lub zakończenia leczenia
SF	Stale < 500 µg/l (w potransfuzyjnym przeciążeniu żelazem) lub < 300 µg/l (w zespołach NTDT)
Kreatynina w surowicy/klirens kreatyniny	Dorośli i dzieci: po zmniejszeniu dawki kreatynina w surowicy pozostaje na poziomie > 33% powyżej wartości wyjściowej i/lub klirens kreatyniny < LLN (90 ml/min) – skierować także pacjenta do nefrologa i rozważyć biopsję
Białkomocznica	Utrzymująca się nieprawidłowość – skierować także pacjenta do nefrologa i rozważyć biopsję
Wskaźniki czynności kanalików nerkowych	Nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i/lub jeśli wskazane klinicznie – skierować także pacjenta do nefrologa i rozważyć biopsję (rozważyć także redukcję dawki)
Transaminazy w surowicy (AlAT i AspAT)	Stale progresywne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Kwasica metaboliczna	Wystąpienie kwasicy metabolicznej
SJS, TEN, DRESS lub jakkolwiek inna ciężka reakcja skórna	Podjęcie ciężkiej niepożądanego reakcji skórnej: natychmiast odstawić i nie włączać ponownie
Reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy)	Wystąpienie reakcji: odstawić i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Nie włączać ponownie u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości z powodu ryzyka wstrząsu anafilaktycznego
Widzenie i słyszenie	Zaburzenia wzroku lub słuchu (rozważyć także redukcję dawki)
Cytopenia o nieznanym etiologii	Wystąpienie cytopenii o nieznanym etiologii

DRESS, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi; LLN, dolny zakres normy; SJS, zespół Stevensa-Johnsona; TEN, toksyczna nekroliza naskórka.

Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów przed i w trakcie leczenia deferazyroksem¹

	Wyjściowo	W pierwszym miesiącu po włączeniu deferazyroksu lub po modyfikacji dawki	Co miesiąc	Co 3 miesiące	Co rok
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (tylko u pacjentów pediatrycznych, jeśli SF ≤ 800 µg/l)	
Kreatynina w surowicy	2x	Co tydzień (Powinna być również badana co tydzień w pierwszym miesiącu po modyfikacji dawki)	✓		
Klirens kreatyniny i/lub cystatyna C w osoczu	✓	Co tydzień (Powinny być również badane co tydzień w pierwszym miesiącu po modyfikacji dawki)	✓		
Białkomoczu	✓		✓		
Transaminazy, bilirubina, fosfataza alkaliczna w surowicy	✓	Co 2 tygodnie	✓		
Masa ciała i wzrost	✓				✓
Badanie słuchu/wzroku (z badaniem dna oka)	✓				✓
Rozwój płciowy (pacjenci pediatryczni)	✓				✓

* U pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (NTDT): Pomiar obciążenia żelazem za pomocą LIC. U pacjentów z NTDT LIC jest preferowaną metodą oznaczania obciążenia żelazem i należy ją stosować, gdy tylko jest to możliwe. Należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia nadmiernej chelatacji u wszystkich pacjentów.

Wyniki badania kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny, stężenia cystatyny C w osoczu, białkomoczu, SF, transaminaz, bilirubiny i fosfatazy alkalicznej należy zapisywać i regularnie oceniać pod kątem trendów. Wyniki należy także zapisywać w dokumentacji pacjenta, wraz z podaniem wyjściowych poziomów sprzed leczenia dla wszystkich testów.

Profil bezpieczeństwa dla nerek

Wyniki z badań klinicznych

Parametry oceniane w badaniach klinicznych¹

Do badań klinicznych deferazyroksu włączano wyłącznie pacjentów z prawidłowym dla wieku i płci stężeniem kreatyniny w surowicy. Indywidualną wyjściową wartość kreatyniny w surowicy obliczano ze średniej dwóch (a u niektórych pacjentów – trzech) pomiarów stężenia kreatyniny w surowicy sprzed leczenia. Średni współczynnik zmienności między pacjentami tych dwóch lub trzech pomiarów przed leczeniem wynosił około 10%¹. Dlatego też zaleca się dwukrotne oznaczenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia deferazyroksem. W czasie leczenia stężenie kreatyniny w surowicy monitorowano co miesiąc, a gdzie było to wskazane z powodu wzrostu tego parametru – dostosowywano dawkę w sposób opisany poniżej.

Wyniki z rocznych badań rejestracyjnych¹

Podczas badań klinicznych wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o > 33% w ≥ 2 kolejnych pomiarach, czasami powyżej górnego zakresu normy, wystąpił u około 36% pacjentów. Zjawisko to było zależne od dawki. U około dwóch trzecich pacjentów wykazujących wzrost stężenia kreatyniny w surowicy parametr ten powrócił do poziomu poniżej 33% bez dostosowania dawki leku. U pozostałej jednej trzeciej wzrost stężenia kreatyniny nie zawsze odpowiadał na redukcję dawki lub odstawienie leku, natomiast po zmniejszeniu dawki obserwowano wyłącznie stabilizację wartości kreatyniny w surowicy w niektórych przypadkach.

Monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz klirensu kreatyniny¹

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii dwukrotnie oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Stężenie **kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny** (oszacowany na podstawie wzoru Cockcroft-Gault lub MDRD (ang. *Modification of Diet in Renal Disease*) u dorosłych oraz wzoru Schwartza u dzieci) oraz/lub stężenie cystatyny C w osoczu **należy monitorować przed terapią, co tydzień w pierwszym miesiącu po włączeniu leku bądź modyfikacji leczenia deferazyroksem (w tym zmiany formulacji), a następnie co miesiąc.**

Metody oznaczania klirensu kreatyny (CrCl)

W celach informacyjnych przedstawiamy krótki przegląd metod oznaczania klirensu kreatyny u dorosłych i dzieci przy przepisywaniu deferazyroksu¹.

Dorośli

Po wybraniu jednego wzoru nie należy stosować go wymiennie z innymi wzorami.

Wzór Cockcroft-Gault³

Wzór Cockcroft-Gault wykorzystuje do oszacowania klirensu kreatyny stężenie kreatyny w surowicy oraz masę ciała pacjenta.

Wzór podaje klirens kreatyny wyrażony w ml/min

$$\text{Klirens kreatyny} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)}}{72^a \times \text{kreatynina w surowicy (mg/100 ml)}}$$

U kobiet klirens kreatyny należy pomnożyć przez 0,85.

Wzór CKD-EPI^{4,5}

Z perspektywy praktyki ogólnej oraz zdrowia publicznego w Ameryce Północnej, Europie i Australii jako bardziej korzystną opcję przyjęto korzystanie z wzoru CKD-EPI i używanie go jako komparatora dla nowych wzorów we wszystkich lokalizacjach.

Współczynnik filtracji kłębkowej (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) = $141 \times \text{min. (Scr}/\kappa, 1)^a \times \text{max. (Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Wiek}} \times 1,018$ [kobieta] $\times 1,159$ [rasa czarna], gdzie Scr oznacza poziom kreatyny w surowicy, κ wynosi 0,7 dla kobiet i 0,9 dla mężczyzn, a wynosi -0,329 dla kobiet i -0,411 dla mężczyzn, min. wskazuje minimum Scr/ κ lub 1, a max. wskazuje maksimum Scr/ κ lub 1.

Dzieci

Wzór Schwartz⁶

$$\text{Klirens kreatyny (ml/min)} = \frac{\text{stała}^b \times \text{wzrost (cm)}}{\text{kreatynina w surowicy (mg/dl)}}$$

Scr mierzy się metodą Jaffe.

CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*

^a Jeśli wartość kreatyny podano w mmol/l zamiast w mg/dl, stała powinna wynosić 815 zamiast 72.

^b Stała wynosi 0,55 u dziewczynek i dorastających dziewcząt lub 0,70 u dorastających chłopców.

Profil bezpieczeństwa dla nerek (ciąg dalszy)

Monitorowanie nerek oraz podejmowane działania¹

Exjade® (deferazyroks) tabletki powlekane/granulat: Zmniejszyć dawkę o 7 mg/kg mc./dobę, jeśli

Exjade® (deferazyroks) tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej:

Zmniejszyć dawkę o 10 mg/kg mc./dobę, jeśli

- Dorośli: kreatynina w surowicy > 33% powyżej wartości wyjściowej i klirens kreatyny < LLN (90 ml/min) podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych i nie może być przypisana innym przyczynom
- Dzieci: kreatynina w surowicy albo powyżej właściwego dla wieku górnego zakresu normy (GGN) i/lub klirens kreatyny spada do < LLN (< 90 ml/min) podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych i nie może być przypisana innym przyczynom

Przerwać leczenie po redukcji dawki, jeśli

- Kreatynina w surowicy utrzymuje się na poziomie > 33% powyżej wartości wyjściowej i/lub
- CrCl < LLN (< 90 ml/min)

Monitoruj funkcję kanalików nerkowych

- Białkomocz (badanie należy wykonać przed rozpoczęciem terapii, a następnie co miesiąc)
- Glikozuria u osób bez cukrzycy i niski poziom potasu, fosforanu, magnezu lub moczanu w surowicy, fosfaturia, aminoaciduria (monitorować w razie potrzeby)
- Jeśli wystąpią nieprawidłowości, rozważ zmniejszenie dawki lub odstawienie leku
- Tubulopatię nerkową zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z β -talasemią leczonych deferazyroksem

Skieruj pacjenta do nefrologa i rozważ biopsję nerki

- Gdy stężenie kreatyny w surowicy jest znamienne podwyższone i jeśli stwierdzono inną nieprawidłowość (np. białkomocz, objawy zespołu Fanconiego) pomimo redukcji dawki lub odstawienia leku

Pacjenci z wcześniej rozpoznawanym schorzeniem nerek oraz pacjenci, którzy otrzymują produkty lecznicze niekorzystnie wpływające na funkcje nerek, mogą znajdować się w grupie zwiększonego ryzyka powikłań. Należy dołożyć starań, aby pacjenci z biegunką lub wymiotami byli odpowiednio nawodnieni

Pacjenci pediatryczni z talasemią mogą być narażeni na większe ryzyko tubulopatii nerkowej (szczególnie kwasicy metabolicznej)

Rozważ encefalopatię hiperamonemiczną i wczesny pomiar poziomu amoniaku, jeśli

- Pacjenci rozwijają niewyjaśnione zmiany psychiczne podczas leczenia deferazyroksem, szczególnie gdy są to dzieci

Profil bezpieczeństwa wątroby

Ocena funkcji wątroby¹

U pacjentów leczonych deferazyrokssem obserwowano podwyższenie poziomu parametrów funkcji wątroby

- Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów leczonych deferazyrokssem zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, czasami prowadzące do śmierci
- Większość zgłoszonych przypadków niewydolności wątroby obejmowała pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi, w tym z wcześniej rozpoznawaną marskością wątroby
- Jednakże nie można wykluczyć roli deferazyroksu jako czynnika przyczyniającego się lub zaostrzającego tego typu dolegliwości

Monitoruj aktywność transaminaz w surowicy, bilirubiny i fosfatazy alkalicznej przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu, a następnie co miesiąc

- Przerwij leczenie, jeśli stwierdzisz ciągły, postępujący wzrost aktywności transaminaz w surowicy

Rekomendacje w niewydolności wątroby¹

Deferazyroks nie jest zalecany u pacjentów z istniejącymi uprzednio ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh)

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh)

- Dawkę należy istotnie zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększyć do 50%, a deferazyroks stosować u tych pacjentów ze szczególną ostrożnością
- Funkcję wątroby należy monitorować przed leczeniem u wszystkich pacjentów – co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc

Na farmakokinetykę deferazyroksu nie wpływa podwyższenie stężenia transaminaz wątrobowych do 5-krotności górnego zakresu normy

Rozważ encefalopatię hiperamonemiczną i wczesny pomiar poziomów amoniaku, jeśli pacjenci rozwijają niewyjaśnione zmiany psychiczne podczas leczenia deferazyrokssem, szczególnie jeżeli są to dzieci

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych zgodnie z wymaganiami obowiązującymi w Polsce do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, korzystając z następujących danych kontaktowych:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych
Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Aleje Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: +48 22 49 21 301

faks: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

lub do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego – firmy Novartis, korzystając z następujących danych kontaktowych:

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Dział ds. Bezpieczeństwa Pacjentów

tel.: (22) 375 48 80, faks: (22) 375 47 50

e-mail: zdarzenia.niepozadane@novartis.com

Formularz zgłoszenia niepożądanego działania produktu leczniczego dostępny jest na stronie URPLWMIpB: <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/monitorowanie-bezpiecze%C5%84stwa-lek%C3%B3w/zg%C5%82o%C5%9B-dzia%C5%82anie-niepo%C5%BC%C4%85dane-0>.

Piśmiennictwo: **1.** EXJADE® dispersible tablets [EU Summary of Product Characteristics]. Novartis; November 2017. **2.** JADENU® film coated tablets and sprinkle granules [Prescribing Information]. Novartis; July 2018. **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.

data zatwierdzenia materiałów przez UR: 25.09.2019



Novartis Poland Sp. z o.o., ul. Marynarska 15, 02-674 Warszawa
tel.: 22 375 48 88, fax: 22 375 47 00, e-mail: kontakt.polska@novartis.com