

# VAŽNE INFORMACIJE O LIJEČENJU DEFERASIROKSOM ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Ova brošura predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za davanje odobrenja za stavljanje lijeka Zilart u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Ova brošura nije promidžbeni materijal.

Informacije navedene u ovoj brošuri ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)) prije primjene lijeka.

## Važne informacije za zapamtiti

Deferasiroks uzrokuje **povišenje serumskog kreatinina** kod nekih bolesnika stoga je:

- ✓ potrebno pratiti vrijednosti serumskog kreatinina
  - u dva navrata prije početka liječenja
  - svakog tjedna tijekom prvog mjeseca nakon početka liječenja ili nakon prilagodbe terapije
  - poslije toga jednom mjesečno
- ✓ potrebno smanjiti dozu za 10 mg/kg ako dođe do rasta serumskog kreatinina
  - odrasli bolesnici: >33% iznad početne vrijednosti i klirens kreatinina <DGN (90 ml/min)
  - pedijatrijski bolesnici: bilo >GGN (gornja granica normale) ili kad klirens kreatinina padne na <DGN u dva uzastopna posjeta.
- ✓ potrebno prekinuti liječenje nakon smanjenja doze u slučaju porasta serumskog kreatinina
  - odrasli i pedijatrijski bolesnici: ostaje >33% iznad početne vrijednosti ili klirens kreatinina <DGN (90 ml/min)
- ✓ potrebno razmotriti biopsija bubrega:
  - kad je serumski kreatinin povišen, a otkrivena je još jedna abnormalnost (npr. proteinurija, znakovi Fanconijeva sindroma).

U bolesnika liječenih deferasiroksom može doći do **povišenja serumskih transaminaza**, stoga

- je potrebno provesti testove jetrene funkcije prije propisivanja lijeka, svaka dva tjedna tijekom prvog mjeseca terapije, a zatim u mjesečnim razmacima ili češće ako postoji klinička indikacija
- se ovaj lijek ne propisuje bolesnicima s prethodnom teškom bolešću jetre
- je potrebno prekinuti liječenje ako se uoči ustrajno i progresivno povišenje jetrenih enzima.

Potrebno je provoditi **godišnje preglede sluha i vida**.

U liječenju **sindroma talasemije neovisne o transfuziji**:

- predlaže se **samo jedan ciklus terapije**
- potrebno je minimalizirati rizik od prekomjerne kelacije
- potrebno je pažljivo praćenje koncentracija željeza u jetri i serumskog feritina u pedijatrijskoj populaciji
- trenutno su nepoznate sigurnosne posljedice dugotrajnog liječenja u pedijatrijskoj populaciji

*Dodatne primjerke ove brošure možete preuzeti s internetske stranice HALMED-a ([www.halmed.hr](http://www.halmed.hr)) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.*

## 1. O LIJEKU ZILART (DEFERASIROKS)

Deferasiroks je indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog čestih transfuzija krvi ( $\geq 7$  ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u bolesnika s beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

Deferasiroks je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog transfuzija krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća u sljedećim skupinama bolesnika:

- pedijatrijski bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog učestalih transfuzija krvi ( $\geq 7$  ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 do 5 godina
- pedijatrijski i odrasli bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog neučestalih transfuzija krvi ( $< 7$  ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 godine i stariji
- pedijatrijski i odrasli bolesnici s drugim vrstama anemija u dobi od 2 godine i stariji

Deferasiroks je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom koje zahtijeva terapiju kelatorima željeza kad je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća za bolesnike u dobi od 10 godina i starije sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

## 2. PRIJE POČETKA LIJEČENJA DEFERASIROKSOM

Mjerenja prije liječenja <sup>1</sup>	
PRETRAGA	PRIJE LIJEČENJA
SF	✓
LIC*	✓
Serumski kreatinin	2X
CrCl i/ili cistatin C u plazmi	✓
Proteinurija	✓
Serumske transaminaze (ALT i AST)	✓
Bilirubin	✓
Alkalna fosfataza	✓
Testiranje sluha	✓
Oftalmološko testiranje	✓
Težina, visina i spolni razvoj (pedijatrijski bolesnici)	✓

ALT, alanin aminotransferaza; AST, aspartat aminotransferaza; CrCl, klirens kreatinina; LIC, koncentracija željeza u jetri; SF, serumski feritin

\*Za bolesnike s talasemijom neovisnom o transfuziji (TNT): izmjerite preopterećenje željezom pomoću LIC-a. Za bolesnike s TNTom LIC je preferirana metoda utvrđivanja preopterećenja željezom i treba se koristiti kad god je dostupna. Potreban je oprez tijekom terapije kelacije kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru kod svih bolesnika

### 3. DOZIRANJE ZILART TABLETA ZA ORALNU SUSPENZIJU

#### a. Kod bolesnika s kroničnim preopterećenjem željezom zbog transfuzija

- preporučena početna doza: 20 mg/kg/dan tjelesne težine<sup>1</sup>
- doze >40 mg/kg/dan ne preporučuju se<sup>1</sup>
- redovito pratite svoje bolesnike<sup>1</sup>

Početna doza Zilart (deferasiroks) tableta za oralnu suspenziju i prilagodba doze kod bolesnika s preopterećenjem željezom zbog transfuzija <sup>1</sup>			
ZAPOČNITE terapiju	POVEĆAVAJTE DOZU kako biste postigli cilj kada je potrebno*	SMANJUJTE DOZU kako biste izbjegli prekomjernu kelaciju	PREKID Razmotrite prekid nakon što je cilj postignut
<b>20 mg/kg tjelesne težine na dan (preporučena početna doza)</b>  nakon 20 jedinica (~100 ml/kg) koncentrat eritrocita ili SF>1000 µg/l	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan do doze od 40 mg/kg/dan	Smanjivati dozu u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF=500-1000 µg/l	SF dosljedno <500 µg/l
<b>10 mg/kg tjelesne težine na dan</b>  <7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (~<2 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan do doze od 40 mg/kg/dan	/	
<b>30 mg/kg tjelesne težine na dan</b>  >14 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (~>4 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan do doze od 40 mg/kg/dan	Smanjivati dozu u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF ustrajno <2500 µg/l i pokazuje opadajući trend tijekom vremena	
<b>Bolesnici koji su već dobro kontrolirani terapijom deferoksaminom</b>  Može se razmotriti početna doza Zilart tableta za oralnu suspenziju koja je numerički polovica doze deferoksamina	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan ako je doza <20 mg/kg/tjelesne težine na dan, a nije postignuta dostatna djelotvornost	Smanjivati dozu u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF ustrajno <2500 µg/l i pokazuje opadajući trend tijekom vremena	

\*Uz to, povećanje doze može se razmotriti samo ako bolesnik dobro podnosi lijek

#### Pedijatrijski bolesnici s transfuzijskim preopterećenjem željezom<sup>1</sup>

- preporučeno doziranje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 17 godina s transfuzijskim preopterećenjem željezom je isto kao i za odrasle bolesnike. Pri izračunavanju doze mora se uzeti u obzir promjena tjelesne težine pedijatrijskih bolesnika tijekom vremena
- izloženost lijeku u djece s transfuzijskim preopterećenjem željezom od 2 do 5 godina starosti niža je nego u odraslih. U toj se dobnoj skupini, stoga, može pokazati potrebnim primjenjivati više doze nego u odraslih. Početna doza, međutim, mora biti ista onoj za odrasle, a kasnije se može individualno titrirati.

## b. Kod bolesnika s talasemijom neovisnom o transfuzijama (TNT)

- preporučena početna doza: 10 mg/kg/dan tjelesne težine<sup>1</sup>
- doze > 20 mg/kg/dan se ne preporučuju<sup>1</sup>
- za bolesnike s TNT-om preporučuje se samo jedan ciklus liječenja lijekom Zilart<sup>1</sup>
- redovito pratite svoje bolesnike kako biste osigurali odgovarajuće liječenje<sup>1</sup>

Početna doza Zilart (deferasiroks) tableta za oralnu suspenziju i prilagodba doze kod bolesnika s talasemijom neovisnom o transfuziji <sup>1</sup>			
ZAPOČNITE terapiju*	POVEĆAVAJTE DOZU kako biste postigli cilj kada je potrebno *, **	SMANJUJTE DOZU kako biste izbjegli prekomjernu kelaciju	OBUSTAVITE terapiju nakon što je cilj postignut
10 mg/kg/dan	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan do najviše doze od 20mg/kg/dan za odrasle bolesnike i 10 mg/kg/dan za pedijatrijske bolesnike	Smanjivati dozu do 10 mg/kg/dan ili manje	Ponovno liječenje se ne preporučuje za bolesnike s TNT-om
LIC ≥5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno >800 µg/l	LIC ≥7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno >2000 µg/l	LIC <7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno ≤2000 µg/l	<b>CILJ</b> LIC <3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno <300 µg/l

\* Doze iznad 20 mg/kg/dan ne preporučuju se za bolesnike s TNT-om. U bolesnika kod kojih LIC nije utvrđen, a SF je ≤2000 µg/l, doziranje ne smije prelaziti 10 mg/kg/dan.

\*\* Uz to, povećanje doze može se razmotriti samo ako bolesnik dobro podnosi lijek

### Pedijatrijski bolesnici s TNT-om<sup>1</sup>

U pedijatrijskih bolesnika doza ne smije prelaziti 10 mg/kg/dan. LIC se treba pratiti svaka 3 mjeseca kada je SF ≤800 µg/l kako bi se izbjegla prekomjerna kelacija.<sup>1</sup>

### UPOZORENJE:

Podaci u djece s TNT-om vrlo su ograničeni. Zbog toga terapiju deferasiroksom treba pažljivo pratiti kako bi se uočile nuspojave i pratilo opterećenje željezom u pedijatrijskoj populaciji. Uz to, prije primjene deferasiroksa djeci s TNT-om i velikim preopterećenjem željezom, liječnik treba biti svjestan da su posljedice dugoročne izloženosti u takvih bolesnika trenutačno nepoznate.<sup>1</sup>

#### 4. VAŽNE NAPOMENE ZA PREKID LIJEČENJA DEFERASIROKSOM<sup>1</sup>

Napomena	Uvjeti prekida liječenja
SF	Dosljedno <500 µg/l (kod transfuzijskog preopterećenja željezom) ili <300 µg/l (kod TNT sindroma)
Serumski kreatinin	Odrasli i pedijatrijski bolesnici: nakon smanjenja doze, ostaje >33% iznad početne vrijednosti i/ili CrCl <DGN (90 ml/min) također uputite bolesnika nefrologu i razmotrite biopsiju
Proteinurija	Ustrajni poremećaj- također uputite bolesnika nefrologu i razmotrite biopsiju
Markeri tubularne funkcije	Poremećaji u razinama markera tubularne funkcije i/ili ako je klinički indicirano - također uputite bolesnika nefrologu i razmotrite biopsiju (razmotrite i smanjivanje doze)
Serumske transaminaze (ALT i AST)	Ustrajno i progresivno povišenje jetrenih enzima
Metabolička acidoza	Razvoj metaboličke acidoze
SJS, TEN ili bilo koja druga teška kožna reakcija (npr. DRESS)	Sumnja na reakciju: odmah prekinuti terapiju i ne uvoditi je ponovo
Reakcije preosjetljivosti	Pojava reakcije: prekinuti primjenu i provesti odgovarajuću medicinsku intervenciju. Ne uvoditi ponovno lijek u bolesnika koji su imali reakciju preosjetljivosti zbog rizika od anafilaktičkog šoka
Vid i sluh	Smetnje tijekom liječenja (također razmotriti smanjivanje doze)
Neobjašnjena citopenija	Razvoj neobjašnjene citopenije

DRESS, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima; DGN, donja granica normale; SJS, Stevens-Johnsonov sindrom; TEN, toksična epidermalna nekroliza

## 5. PREPORUKE ZA PRAĆENJE BOLESNIKA PRIJE I TIJEKOM LIJEČENJA DEFERASIROKSOM<sup>1</sup>

	Na početku	U prvom mjesecu nakon početka primjene deferasiroksa ili nakon promjene doze	Mjesečno	Svaka 3 mjeseca	Godišnje
SF	✓		✓		
LIC*	✓			✓ (samo pedijatrijske bolesnike ako je SF ≤ 800 µg/l)	
Serumski kreatinin	2x	TJEDNO (treba se također tjedno testirati u prvom mjesecu nakon promjene doze)	✓		
Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi	✓	TJEDNO (treba se također tjedno testirati u prvom mjesecu nakon promjene doze)	✓		
Proteinurija	✓		✓		
Serumske transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza	✓	SVAKA 2 TJEDNA	✓		
Tjelesna težina, visina i spolni razvoj (pedijatrijski bolesnici)	✓				✓
Testiranje sluha/vida (uključujući funduskopiju)	✓				✓

\*Za bolesnike s talasemijom neovisnom o transfuziji (TNT): izmjerite preopterećenje željezom pomoću LIC-a. Za bolesnike s TNTom LIC je preferirana metoda utvrđivanja preopterećenja željezom i treba se koristiti kad god je dostupna. Potreban je oprez tijekom terapije kelacije kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru kod svih bolesnika<sup>1</sup>

Rezultati pretraga za serumski kreatinin, klirens kreatinina, cistatin C u plazmi, proteinuriju, SF, jetrene transaminaze, bilirubin i alkalnu fosfatazu trebaju se zabilježiti i redovito procjenjivati radi uočavanja trendova. Rezultate također treba zabilježiti u bolesnikov karton, zajedno s razinama prije terapije za sve pretrage.

## 6. PRAĆENJE SERUMSKOG KREATININA I KLIRENSA KREATININA

Preporučuje se da se dvaput procijeni serumski kreatinin prije početka terapije. **Serumski kreatinin, klirens kreatinina** (procijenjen pomoću Cockcroft- Gaultove ili MDRD (engl. Modification of Diet in Renal Disease) formule u odraslih, te pomoću Schwartzove formule u djece), i/ili razine cistatina C u plazmi **treba pratiti prije terapije, svaki tjedan tijekom prvog mjeseca nakon početka ili promjene terapije deferasiroksom te svaki mjesec nakon toga.**

### a. Metode za procjenu klirensa kreatinina<sup>1</sup>

Za informaciju u nastavku navodimo kratki pregled metoda za procjenu klirensa kreatinina u odraslih i djece kada se propisuje deferasiroks.

Nakon što se odabere metoda, ne smijete naizmjenično koristiti druge formule.

## Odrasli

### Cockcroft-Gaultova formula<sup>2</sup>

Cockcroft-Gaultova formula koristi mjerenja serumskog kreatinina i bolesnikovu težinu da bi se predvidio klirens kreatinina. Formula navodi klirens kreatinina u ml/min.

$$\text{Klirens kreatinina} = \frac{(140 - \text{dob}) \times \text{težina (kg)}}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg/100ml)}} \quad \text{Kod ženskih bolesnica klirens kreatinina se množi s 0,85}$$

*NAPOMENA: ako je serumski kreatinin naveden u mmol/l umjesto mg/dl konstanta treba biti 815 umjesto 72*

### Formula CKD-EPI<sup>3,4</sup>

U općoj praksi i javnom zdravstvu prednost se daje usvajanju formule CKD-EPI (Suradnja na području epidemiologije kronične bolesti bubrega) u Sjevernoj Americi, Europi i Australiji i njenom korištenju kao komparatora za nove formule na svim lokacijama.

Brzina glomerularne filtracije (GFR) =  $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Dob}} \times 1,018$  [ako je žena]  $\times 1,159$  [ako je crne rase], pri čemu je Scr serumski kreatinin,  $\kappa$  je 0,7 za žene i 0,9 za muškarce,  $\alpha$  je -0,329 za žene i -0,411 za muškarce, min označava minimum za Scr/ $\kappa$  ili 1, a max označava maksimum za Scr/ $\kappa$  ili 1.

## Pedijatrijski bolesnici

### Schwartzova formula<sup>5</sup>

$$\text{Klirens kreatinina (ml/min)} = \frac{\text{konstanta} \times \text{visina (cm)}}{\text{serumski kreatinin (mg/dl)}}$$

*NAPOMENA: Konstanta je 0,55 u djece i djevojaka adolescentica ili 0,70 u mladića adolescenata*

## b. Postupanje u slučaju promijenjenih vrijednosti

Potrebno je **smanjiti dozu za 10 mg/kg/dan**, ako je<sup>1</sup>

- odrasli: serumski kreatinin >33% iznad početne vrijednosti i klirens kreatinina <DGN (90 ml/min) na dva uzastopna pregleda
- pedijatrijski bolesnici: serumski kreatinin iznad GGN-a za tu dob i/ili ako klirens kreatinina padne <DGN (<90 ml/min) na dva uzastopna pregleda

**Prekinuti liječenje** nakon smanjenja doze ako:

- serumski kreatinin ostane >33% iznad početne vrijednosti, i/ili
- klirens kreatinina padne <DGN (90 ml/min)

Ako je klinički indicirano, pratiti **bubrežnu tubularnu funkciju** (npr. proteinurija, glikozurija u osoba koje nemaju šećernu bolest i s niskim razinama kalija, fosfata, magnezija ili urata u serumu, fosfaturijom, aminoacidurijom)

- razmotriti smanjenje doze ili privremeni prekid doziranja ako postoje poremećaji
- bubrežna tubulopatija uglavnom je bila zabilježena u djece i adolescenata s beta talasemijom liječenih deferasiroksom



### Uputite bolesnika nefrologu i razmotrite biopsiju bubrega

- kada je serumski kreatinin značajno povišen i ako je uočen još neki poremećaj (npr. proteinurija, znakovi Fanconijevog sindroma) usprkos smanjenju doze ili privremenom prekidu doziranja

Bolesnici s već postojećim bubrežnim bolestima i bolesnici koji primaju lijekove koji potiskuju bubrežnu funkciju mogli bi biti izloženi većem riziku od komplikacija. Potrebno se pobrinuti za odgovarajuću hidraciju u bolesnika u kojih se razvije proljev ili povraćanje.

## 7. UTJECAJ NA JETRU

### a. Procjena jetrene funkcije

U bolesnika liječenih deferasiroksom zabilježena su povišenja na testovima jetrene funkcije

- nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih deferasiroksom zabilježeni su slučajevi zatajenja jetre, ponekad smrtonosni
- većina izvješća o zatajenju jetre uključivala je bolesnike sa značajnim morbiditetima, uključujući već postojeću cirozu jetre
- međutim, uloga deferasiroksa kao čimbenika koji doprinosi tom stanju ili ga pogoršava ne može se isključiti

Pratite **jetrenu funkciju prije propisivanja lijeka, a zatim u mjesečnim intervalima ili češće ako je klinički indicirano.**

**Prekinite liječenje** ako se opazi ustrajno i progresivno povišenje jetrenih enzima

### b. Preporuke kod oštećenja funkcije jetre

Deferasiroks se **ne preporučuje** u bolesnika s već postojećom teškom bolesti jetre (Child-Pugh stadij C).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B)

- dozu treba znatno smanjiti, a nakon toga progresivno povećavati do granice od 50%, a deferasiroks se mora oprezno primjenjivati u takvih bolesnika
- jetrenu funkciju treba pratiti u svih bolesnika prije liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca, a zatim svaki mjesec

Na farmakokinetiku deferasiroksa nisu utjecale razine jetrenih transaminaza do 5 puta veće od gornje granice normalnog raspona.

## PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

### Kontakt podaci tvrtke Makpharm

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije, možete se obratiti na broj telefona 01 2396 900 ili pismenim putem elektronskom poštom ([nus\\_pojave@clinres-farmacija.hr](mailto:nus_pojave@clinres-farmacija.hr)), odnosno na adresu Makpharm d.o.o., Hektorovićeva 2, 10 000 Zagreb.

### Literatura:

1. Zilart (deferasirox) tablete za oralnu suspenziju: Sažetak opisa svojstava lijeka. Makpharm; svibanj 2018
2. Cockcroft DW, Gault MH. Nephron. 1976;16(1):31-41.
3. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Ann Intern Med. 2012;156(11):785 -795
4. 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
5. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. Pediatr Clin North Am. 1987;34(3):571-590.