

VAŽNE INFORMACIJE O LIJEČENJU DEFERASIROKSOM ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Deferasiroks Pliva u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.




Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

Sažetak važnih rizika i preporučenih postupaka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju



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 7 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.

O lijeku Deferasiroks Pliva (deferasiroks)

Deferasiroks je indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog čestih transfuzija krvi (≥ 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 (≥ 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.

Prije početka liječenja Deferasiroksom

MJERENJA PRIJE LIJEČENJA	
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



Doziranje Deferasiroks Pliva filmom obloženih tableta

a. Kod bolesnika s kroničnim preopterećenjem željezom zbog transfuzija

- preporučena početna doza: 14 mg/kg/dan tjelesne težine
- doze >28 mg/kg/dan ne preporučuju se
- redovito pratite svoje bolesnike
- nužan je oprez tijekom kelacijske terapije kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru u svih bolesnika

Početna doza Deferasiroks Pliva (deferasiroks) filmom obloženih tableta i prilagodba doze kod bolesnika s preopterećenjem željezom zbog transfuzija

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
14 mg/kg tjelesne težine na dan (preporučena početna doza) nakon 20 jedinica (~100 ml/kg) koncentrata eritrocita ili SF>1000 µg/l	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan do doze od 28 mg/kg/dan	Smanjivati dozu u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF=500-1000 µg/l	SF dosljedno <500 µg/l
7 mg/kg tjelesne težine na dan <7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (~ <2 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan do doze od 28 mg/kg/dan	/	
21 mg/kg tjelesne težine na dan >14 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (~>4 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan do doze od 28 mg/kg/dan	Smanjivati dozu u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF ustrajno <2500 µg/l i pokazuje opadajući trend tijekom vremena	
Bolesnici koji su već dobro kontrolirani terapijom deferoksaminom Može se razmotriti početna doza Deferasiroks Pliva filmom obloženih tableta koja je numerički jedna trećina doze deferoksamina	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan ako je doza <14 mg/kg/ tjelesne težine na dan, a nije postignuta dostatna djelotvornost	Smanjivati dozu u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF ustrajno <2500 µg/l i pokazuje opadajući trend tijekom vremena	

SF, serumski feritin

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

Pedijatrijski bolesnici s transfuzijskim preopterećenjem željezom

- 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.
- preporučuje se pratiti vrijednost serumskog feritina svaki mjesec kako bi se procijenio bolesnikov odgovor na terapiju te rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru

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

- preporučena početna doza: 7 mg/kg/dan tjelesne težine
- doze > 14 mg/kg/dan se ne preporučuju
- za bolesnike s TNT-om preporučuje se samo jedan ciklus liječenja lijekom Deferasiroks Pliva
- redovito pratite svoje bolesnike kako biste osigurali odgovarajuće liječenje
- redovito pratite funkciju bubrega i jetre i serumski feritin u svojih bolesnika
- nužan je oprez tijekom kelacijske terapije kako bi se rizik od kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru u svih bolesnika

Početna doza Deferasiroks Pliva (deferasiroks) filmom obloženih tableta i prilagodba doze kod bolesnika s talasemijom neovisnom o transfuziji			
ZAPOČNITE terapiju*	POVEĆAJTE DOZU kako biste postigli cilj kada je potrebno**,**	SMANJUJTE DOZU kako biste izbjegli prekomjernu kelaciju	PREKID Razmotrite prekid nakon što je cilj postignut
7 mg/kg/dan	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan do najviše doze od 14 mg/kg/dan za odrasle bolesnike	Smanjivati dozu do 7 mg/kg/dan ili manje	Nema dostupnih podataka o ponovnom liječenju bolesnika kod kojih se opet nakupi željezo nakon što su postigli zadovoljavajuću razinu željeza u tijelu, stoga se ponovno liječenje ne može preporučiti
LIC \geq 5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno >800 μ g/l	LIC \geq 7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno >2000 μ g/l	LIC <7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno \leq 2000 μ g/l	CILJ LIC <3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno <300

LIC, koncentracija željeza u jetri; SF, serumski feritin

* Doze iznad 14 mg/kg/dan ne preporučuju se za bolesnike s TNT-om. U bolesnika kod kojih LIC nije utvrđen, a SF je \leq 2000 μ g/l, doziranje ne smije prelaziti 7 mg/kg/dan.

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

Pedijatrijski bolesnici s TNT-om

U pedijatrijskih bolesnika doza ne smije prelaziti 7 mg/kg/dan. LIC se treba pratiti svaka 3 mjeseca kada je SF ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ kako bi se izbjegla prekomjerna kelacija.

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.

Važne napomene za prekid liječenja Deferasiroksom

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

Preporuke za praćenje bolesnika prije i tijekom liječenja deferasiroksom

	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)	✓		
Klirenz 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!

Rezultati pretraga za serumski kreatinin, klirens kreatinina, cistatin C u plazmi, proteinuriju, SF, jetrene transaminaze, bili rubin 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.

Preporučuje se smanjenje doze ili pažljivije praćenje bubrežne i jetrene funkcije te razina serumskog feritina tijekom razdoblja liječenja visokim dozama i kada su razine serumskog feritina blizu ciljnom rasponu radi izbjegavanja prekomjerne kelacije.

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.

Metode za procjenu klirensa kreatinina

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

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

$$\text{Klirens kreatinina} = \frac{(140 - \text{dob}) \times \text{težina (kg)}}{72 \times \text{serumski kreatinin (mg/100-ml)}}$$

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

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

Pedijatrijski bolesnici

Schwartzova formula

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

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

Postupanje u slučaju promijenjenih vrijednosti

Deferasiroks filmom obložene tablete: potrebno je smanjiti dozu za 7 mg/kg/dan, ako je

- 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.

Utjecaj na jetru



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.

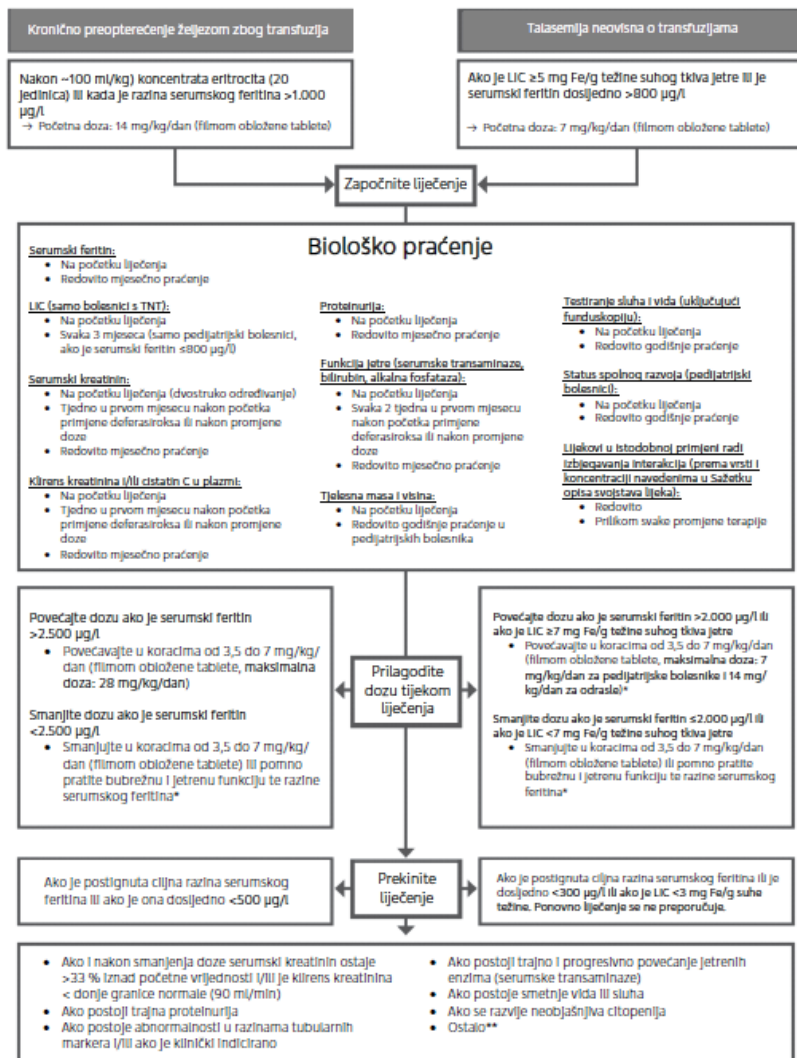
Preporuke kod oštećenja funkcije jetre

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.

KONTROLNI POPIS ZA LIJEČNIKA KOJI JE PROPISAO LIJEK



Napomena:

* Dodatni primjeri izračuna doze ili prilagodbi navedeni su u Sažetku opisa svojstava lijeka.

** Povećajte Sažetak opisa svojstava lijeka za dodatne prilagodbe terapije kod bubrežnih i jetrenih abnormalnosti, metaboličke acidoze, teških kožnih nuspojava i reakcija preosjetljivosti.
LIC – koncentracija željeza u jetri; TNT – talasemija neovisna o transfuzijama



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.