Edukačná príručka pre lekárov – bezpečnostné informácie o liečbe liekom Deferasirox Mylan (deferasirox)

Príručka podrobne informuje o dávkovaní a monitorovaní liečby u pacientov, ktorí užívajú deferasirox. Cieľom je minimalizovať najčastejšie nežiaduce účinky a chyby v liečbe.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na:

Štátny ústav pre kontrolu liečiv
Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie
Kvetná 11, 825 08 Bratislava
Tel: + 421 2 507 01 206
e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: https://portal.sukl.sk/eskadra/.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

Podozrenia na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj spoločnosti Viatris na mailovej adrese: pv.slovakia@viatris.com a/alebo na telefónnom čísle +421 917 337 974.

S otázkami o liečive kontaktujte oddelenie zdravotníckych informácií na čísle +421 232 199 100 alebo mailom na infoslovakia@viatris.com.

Podrobnejšie informácie nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku / Písomnej informácii pre používateľa, dostupné aj na www.sukl.sk po zadaní názvu lieku do vyhľadávača.

1. Čo je deferasirox?

Terapeutické indikácie

Chronické preťaženie železom spôsobené transfúziami

Deferasirox je indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom spôsobeného častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) u pacientov s beta-talasémiou major vo veku 6 rokov a viac.

Deferasirox je tiež indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom spôsobeného krvnými transfúziami, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u nasledujúcich skupín pacientov:

- u pediatrických pacientov s beta-talasémiou major s preťažením železom spôsobeným častými krvnými transfúziami (≥ 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 až 5 rokov,
- u dospelých a pediatrických pacientov s beta-talasémiou major s preťažením železom spôsobeným zriedkavými krvnými transfúziami (< 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu) vo veku 2 rokov a starších,
- u dospelých a pediatrických pacientov s inými druhmi anémií vo veku 2 rokov a starších.

Talasémia nezávislá od transfúzií (NTDT)

Deferasirox je tiež indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom, ktoré vyžaduje chelátovú liečbu, keď liečba deferoxamínom je kontraindikovaná alebo nevhodná u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií vo veku 10 rokov a starších.

Mechanizmus účinku

Deferasirox je perorálne účinný chelátor, ktorý je vysoko selektívny pre železo (III). Je to trojdonorový ligand, ktorý viaže železo s vysokou afinitou v pomere 2:1. Deferasirox podporuje vylučovanie železa, primárne stolicou. Deferasirox má nízku afinitu k zinku a medi, a preto nevyvoláva trvalý pokles hladín týchto kovov v sére.

Účel príručky

Príručka je určená lekárom, ktorí predpisujú Deferasirox Mylan. Príručka podrobne informuje o dávkovaní a povinnom monitoringu pacientov užívajúcich Deferasirox Mylan. Cieľom je v najvyššej možnej miere znížiť bezpečnostné riziká.

Príručky sú na vyžiadanie dostupné na oddelení bezpečnosti liekov spoločnosti Viatris na čísle +421 917 337 974 alebo mailom na pv.slovakia@viatris.com.

Podrobné informácie o profile bezpečnosti nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku Deferasirox Mylan.

2. Lieková forma a spôsob podávania

Deferasirox Mylan je dostupný vo forme filmom obalených tabliet v troch silách: 90 mg, 180 mg a 360 mg .

Deferasirox filmom obalené tablety sa môžu užiť nalačno alebo s ľahkým jedlom.

Deferasirox filmom obalené tablety sa majú prehltnúť celé s trochou vody. Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť tablety celé, možno filmom obalené tablety rozdrviť a podať im celú dávku roztrúsenú do mäkkého jedla, napr. do jogurtu alebo jablčného pyré. Dávku treba užiť ihneď a celú a neuchovávať na neskoršie použitie.

Deferasirox filmom obalené tablety sa musia užívať raz denne, pokiaľ možno v ten istý čas každý deň.

Deferasirox filmom obalené tablety vykazujú vyššiu biologickú dostupnosť ako deferasirox vo forme dispergovateľných tabliet. V prípade zmeny liekovej formy z dispergovateľných tabliet na filmom obalené tablety musí byť dávka filmom obalených tabliet o 30 % nižšia ako dávka dispergovateľných tabliet, so zaokrúhlením na najbližšiu liekovú silu celej tablety.

3. Dávkovanie podľa terapeutickej indikácie - dôležité informácie pre zníženie rizika chýb v liečbe

3.1 Dávkovanie u pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzií (NTDT)

- Odporúčaná začiatočná denná dávka lieku: 7 mg/kg/deň telesnej hmotnosti
- Neodporúča sa prekročiť dávkovanie > 14 mg/kg/deň
- Pre pacientov s NTDT sa odporúča iba jeden liečebný cyklus s Deferasiroxom Mylan
- Pravidelne monitorujte vašich pacientov

Deferasirox: Začiatočná dávka a úprava dávky u pacientov s NTDT			
ZAČNITE LIEČBU deferasiroxom	ZVYŠUJTE DÁVKU ak je to potrebné na dosiahnutie cieľových hladín; liečbu monitorujte v mesačných intervaloch	ZNIŽUJTE DÁVKU aby sa zabránilo nadmernému chelatačného účinku; liečbu monitorujte v mesačných intervaloch	UKONČITE liečbu ak sa dosiahol cieľ
7 mg/kg/deň	Postupne zvyšujte o 3,5 – 7 mg/kg/deň až na maximálnu dávku 14 mg/kg/deň u dospelých a 7 mg/kg/deň u pediatrických pacientov[a]	Znížte dávku na 7 mg/kg/deň alebo menej, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hodnotu SF	U pacientov s NTDT sa opätovná liečba neodporúča.
LIC[b] ≥ 5 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo > 800 µg/l	LIC[b] ≥ 7 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo > 2000 µg/l[c]	LIC[b] <7 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo ≤ 2000 µg/l	CIEĽ LIC[b] < 3 mg Fe/g dw ALEBO SF trvalo < 300 µg/l

dw, suchá hmotnosť;

LIC, koncentrácia železa v pečeni;

NTDT, talasémia nezávislá od transfúzií;

SF, sérový feritín.

[a] Dávky nad 14 mg/kg/deň sa u pacientov s NTDT neodporúčajú. Dávkovanie u pediatrických pacientov s NTDT nemá byť vyššie ako 7 mg/kg/deň. U pacientov, ktorým sa nestanovila LIC a SF je ≤ 2 000 µg/l, nemá dávkovanie presiahnuť 7 mg/kg/deň.

[b] LIC je preferovaná metóda pre stanovenie preťaženia železom.

[c] O zvýšení dávky sa uvažuje iba v prípade dobrej znášanlivosti lieku.

Pediatrickí pacienti s NTDT

U pediatrických pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií dávkovanie nemá presiahnuť 7 mg/kg/deň. LIC je potrebné monitorovať každé 3 mesiace keď SF je ≤ 800 µg/l aby sa zabránilo nadmernému chelatačnému účinku.

UPOZORNENIE: Údaje o použití u pediatrických pacientov s NTDT sú veľmi obmedzené. Z tohto dôvodu má byť liečba deferasiroxom dôsledne monitorovaná, aby sa zachytili nežiaduce reakcie a

sledovala záťaž železom v pediatrickej populácii. U pacientov s NTDT sa odporúča iba jeden liečebný cyklus. Navyše pred podaním deferasiroxu u detí s výrazným preťažením železom s NTDT, si je potrebné uvedomiť, že následky dlhodobej expozície u týchto pacientov nie sú v súčasnosti známe.

3.2 Dávkovanie u pacientov s chronickým preťažením železom spôsobeným transfúziami

- Odporúčaná začiatočná denná dávka lieku: 14 mg/kg/deň telesnej hmotnosti
- Neodporúča sa prekročiť dávkovanie > 28 mg/kg/deň
- Pravidelne monitorujte vašich pacientov

Deferasirox: Začiatočná dávka a úprava dávky u pacientov s chronickým preťažením železom spôsobeným transfúziami			
ZAČNITE LIEČBU deferasiroxom	ZVYŠUJTE DÁVKU ak je to potrebné na dosiahnutie cieľových hladín; liečbu monitorujte v mesačných intervaloch	ZNIŽUJTE DÁVKU aby sa zabránilo nadmernému chelatačného účinku; liečbu monitorujte v mesačných intervaloch	UKONČITE liečbu ak sa dosiahol cieľ
14 mg/kg/deň (odporúčaná začiatočná dávka) v prípade podávania 20U (~100 ml/kg) erytrocytového koncentrátu alebo SF > 1000 µg/l	Postupne zvyšujte o 3,5 - 7 mg/kg/deň až na maximálnu dávku 28 mg/kg/deň	Postupne znižujte o 3,5 - 7 mg/kg/deň ak SF = 500 - 1000 µg/l alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hodnotu SF	SF trvalo < 500 µg/l
7 mg/kg/deň v prípade podávania < 7 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (~ < 2 jednotky/mesiac u dospelých)	Postupne zvyšujte o 3,5 - 7 mg/kg/deň až na maximálnu dávku 28 mg/kg/deň	neaplikovateľné	
21 mg/kg/deň v prípade podávania > 14 ml/kg/mesiac erytrocytového koncentrátu (~ >4 jednotky/mesiac u dospelých)	Postupne zvyšujte o 3,5 – 7 mg/kg/deň až na maximálnu dávku 28 mg/kg/deň	Postupne znižujte o 3,5 - 7 mg/kg/deň, ak SF trvalo <2500 µg/l a vykazuje časom klesajúci trend, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hodnotu SF	

Deferasirox: Začiatočná dávka a úprava dávky u pacientov s chronickým preťažením železom spôsobeným transfúziami			
Pacienti, ktorých stav je dobre zvládnutý liečbou deferoxamínom Začiatočná dávka deferasiroxu je číselne rovná jednej tretine dávky deferoxamínu	Postupne zvyšujte o 3,5 - 7 mg/kg/deň, ak je dávka < 14 mg/kg/deň a liečba nie je dostatočne účinná	U pacientov, ktorí sú liečení dávkou > 21 mg/kg, znižovanie o 3,5 – 7 mg/kg/deň, ak SF trvalo < 2500 µg/l a vykazuje časom klesajúci trend, alebo pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hodnotu SF	

SF, sérový feritín;

U, jednotky.

Pediatrickí pacienti s preťažením železom spôsobeným transfúziami

- Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami je rovnaké ako u dospelých pacientov. U pediatrických pacientov sa pri výpočte dávky musí zohľadňovať zmena telesnej hmotnosti počas rastu.
- U detí vo veku 2 až 5 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami je expozícia nižšia ako u dospelých. V tejto vekovej skupine preto môžu byť potrebné vyššie dávky, než aké sa vyžadujú u dospelých. Začiatočná dávka však má byť rovnaká ako u dospelých a po nej má nasledovať individuálna titrácia.
- Odporúča sa každý mesiac stanoviť sérový feritín, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmerného chelatačného účinku.

4. Súhrn odporúčaní pre monitorovanie bezpečnosti

4.1 Zvýšenie sérového kreatinínu závislé od dávky lieku

Monitorovanie hodnôt sérového kreatinínu a klírensu kreatinínu (CrCl)

Deferasirox môže viesť k závažnému poškodeniu funkcie obličiek, v niektorých prípadoch k ich zlyhaniu. Preto sa pred začiatím liečby odporúča stanoviť hodnotu sérového kreatinínu dvakrát. Sérový kreatinín, klírens kreatinínu (napr. odhad vzorcom podľa Cockcroftovho-Gaultovhou dospelých a vzorcom podľa Schwartza u detí) a/alebo plazmatické hladiny cystatínu

C sa majú kontrolovať pred liečbou, každý týždeň v prvom mesiaci od začatia alebo úpravy liečby deferasiroxom a následne každý mesiac.

Metódy stanovenia klírensu kreatinínu

Na upresnenie uvádzame krátky prehľad metód na stanovenie klírensu kreatinínu u dospelých a pediatrických pacientov pri predpisovaní Deferasirox Mylan.

Dospelí

Akonáhle bola metóda zvolená, nezamieňajte vzorce.

Cockcroft-Gaultov vzorec

Cockcroft-Gaultov vzorec pri odhade klírensu kreatinínu vychádza z hodnôt kreatinínu a hmotnosti pacienta. Výsledný klírens kreatinínu sa uvádza ml/min.

$$\text{Odhadovaný klírens kreatinínu v ml/minútu} = \frac{(140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť} \times \text{konštanta}}{\text{hodnota sérového kreatinínu}}$$

Vek sa uvádza v rokoch

Hmotnosť = telesná hmotnosť v kg

Hodnota sérového kreatinínu = mikromol/liter

Konštanta = 1,23 u mužov; 1,04 u žien

CKD-EPI rovnica

V bežnej praxi a z pohľadu verejného zdravotníctva sa v Severnej Amerike, Európe a Austrálii preferuje používanie CKD-EPI rovnice, ktorá sa používa na porovnanie nových rovníc.

Odhadovaná glomerulárna filtrácia (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0{,}993^{\text{vek}}$ × 1,018 [u žien] × 1,159 [u černochov], pričom Scr označuje hodnoty sérového kreatinínu, konštanta κ je 0,7 u žien a 0,9 u mužov, α je – 0,329 u žien a – 0,411 u mužov, min označuje minimálnu hodnotu Scr/κ alebo 1, max označuje maximálnu hodnotu Scr/κ alebo 1.

Pediatrickí pacienti

Schwartzov vzorec

$$Klírens\ kreatinínu\ v\ ml/minútu = \frac{konštanta^{b}\ x\ výška\ (cm)}{hodnota\ sérového\ kreatinínu\ (mg/dl)}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

[b] U detí a dospievajúcich dievčat sa konštanta rovná 0,55 alebo 0,70 u dospievajúcich chlapcov.

Monitorovanie obličiek a postup

	Sérový kreatinín		**Klírens kreatinínu**
Pred začatím liečby	dvakrát (2x)	a	raz (1x)
Kontraindikované			**< 60 ml/min**
Monitoring - prvý mesiac po začatí liečby alebo úprave dávky (vrátane zmeny liekovej formy) - následne	 týždenne mesačne	 a a	 týždenne mesačne
Zníženie dennej dávky o 7 mg/kg/deň (vo forme filmom obalených tabliet), *ak sa zaznamenajú nasledujúce parametre funkcie obličiek po **dvoch** po sebe nasledujúcich návštevách u lekára a nemožno ich pripísať inej príčine*			
Dospelí pacienti **Pediatrickí pacienti**	> 33 % nad priemernou hodnotou pred liečbou > veku primeraná ULN**	a a/alebo	zníženie < LLN* (< 90 ml/min) zníženie < LLN* (< 90 ml/min)
Po znížení dávky, prerušení liečby, ak			
Dospelí a pediatrickí pacienti	Pretrváva > 33 % nad priemernou hodnotou pred liečbou	a/alebo	zníženie < LLN* (< 90 ml/min)
*LLN: dolná hranica normálneho rozmedzia **ULN: horná hranica normálneho rozmedzia			

Liečba môže opätovne začať v závislosti od individuálneho klinického obrazu.

Zníženie dávky alebo prerušenie liečby možno zvážiť, ak sa vyskytnú abnormálne hladiny markerov renálnej tubulárnej funkcie a/alebo ak je to klinicky indikované:

- proteinúria (testy sa majú vykonať pred liečbou a potom každý mesiac)
- glykozúria u pacientov bez diabetu a nízke sérové hladiny draslíka, fosfátu, horčíka alebo urátu, fosfatúria, aminoacidúria (sledovanie podľa potreby).

Renálna tubulopatia sa zaznamenala najmä u detí a dospievajúcich s beta-talasémiou liečených deferasiroxom. Deti s talasémiou sú vystavené vyššiemu riziku renálnej tubulopatie (predovšetkým metabolickej acidóze).

Ak sa napriek zníženiu dávky a prerušeniu liečby vyskytnú nasledovné nálezy, pacienti majú byť odporučení k nefrológovi a môžu sa zvážiť ďalšie špeciálne vyšetrenia (napr. biopsia obličiek):

- sérový kreatinín zostáva významne zvýšený a

- pretrváva abnormalita ďalšieho markera funkcie obličiek (napr. proteinúria, Fanconiho syndróm).

Odporúča sa vziať do úvahy hyperamonemickú encefalopatiu a merať hladiny amoniaku u pacientov, najmä pediatrických, u ktorých sa počas liečby deferasiroxom vyvinuli nevysvetliteľné zmeny v mentálnom stave

4.2 Zvýšené hodnoty testov funkcie pečene

U pacientov liečených deferasiroxom sa pozorovali zvýšené hodnoty testov funkcie pečene. Po uvedení na trh sa u pacientov liečených deferasiroxom zaznamenali prípady zlyhania pečene, niekedy fatálne. Väčšina hlásení zlyhania pečene sa týkala pacientov s významnými komorbiditami vrátane už prítomnej cirhózy pečene. Úlohu deferasiroxu ako prispievajúceho alebo priťažujúceho faktora nemožno vylúčiť.

Pri pretrvávajúcom a progredujúcom stúpaní hladín aminotransferáz v sére, ktoré nemožno pripísať iným príčinám, sa má užívanie deferasiroxu prerušiť. Po objasnení príčiny abnormalít testov funkcie pečene alebo po návrate k normálnym hladinám možno zvážiť opatrné opätovné začatie liečby s nižšou dávkou s následným postupným zvyšovaním dávky.

Odporúčania k monitorovaniu testov funkcie pečene

Vyšetrenie	**Frekvencia**
Hladina aminotransferáz v sére Bilirubín Alkalická fosfatáza	Odporúča sa skontrolovať sérové aminotransferázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu **pred začatím liečby, každé 2 týždne počas prvého mesiaca** a neskôr **každý mesiac**

4.3 Zhoršenie sluchu

Po uvedení na trh u pacientov liečených deferasiroxom boli hlásené zriedkavé prípady zhoršenia sluchu.

Vyšetrenie	**Frekvencia**	**Reakcia**
Audiologické vyšetrenie	Pred začatím liečby a neskôr raz ročne sa odporúča vyšetriť sluch	Ak sa zaznamenajú poruchy sluchu počas liečby, možno zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby

4.4 Poruchy zraku (zákal očnej šošovky)

U pacientov liečených deferasiroxom boli hlásené zriedkavé prípady zhoršenia zraku (zákal očnej šošovky).

Vyšetrenie	Frekvencia	Reakcia
Oftalmologické vyšetrenie, vrátane fundoskopie	Pred začatím liečby a neskôr raz ročne sa odporúča vyšetrenie zraku	Ak sa zaznamenajú poruchy zraku počas liečby, možno zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby

4.5 Nadmerný chelatačný účinok pri NTDT

Chelatačná liečba sa má začať len pri preukázanom preťažení železom (koncentrácia železa v pečeni [LIC] ≥ 5 mg Fe/g sušiny [dry weight, dw] alebo feritín v sére trvale > 800 µg/l). LIC (koncentrácia železa v krvi) je preferovaný spôsob, ako stanoviť prípadné preťaženie železom.

Počas chelatačnej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelatačného účinku.

Dávkovanie u pediatrických pacientov s NTDT nesmie prekročiť 7 mg/kg/deň. Nadmernému chelatačnému účinku u týchto pacientov predíde dôkladné monitorovanie LIC a hladiny feritínu v sére. LIC má byť monitorovaná každé 3 mesiace, ak je hodnota feritínu v sére ≤ 800 µg/l.

Vyšetrenie	Frekvencia	Reakcia
Feritín v sére (SF)	Vyšetrenie sa má urobiť pred liečbou a potom každý mesiac	Ak feritín v sére < 300 µg/l, liečbu prerušte
Koncentrácia železa v pečeni (LIC)	Všetci pacienti: pred začatím liečby Iba pediatrickí pacienti: každé 3 mesiace, ak je hodnota feritínu v sére ≤ 800 µg/l	Ak je LIC < 3 mg Fe/g sušiny, liečbu prerušte

5. Ďalšie odporúčania pre monitorovanie

Tabuľka uvádza podmienky prerušenia alebo ukončenia liečby

Zváženie	Podmienky prerušenia liečby
SF	Trvale < 500 µg/l (u preťaženia železom po transfúzách) alebo < 300 µg/l (u NTDT)
Sérový kreatinín	Dospelí a pediatrickí pacienti: po znížení dávky, ak pretrváva hodnota sérového kreatinínu > 33 % nad počiatočnou hodnotou a/alebo klírens kreatinínu < LLN (90 ml/min) – pacienta odporučiť k nefrológovi a zvážiť biopsiu

Zváženie	**Podmienky prerušenia liečby**
Proteinúria	pretrvávajúca abnormalita – pacienta odporučiť k nefrológovi a zvážiť biopsiu
Markery tubulárnej funkcie	Abnormálne hodnoty markerov renálnej tubulárnej funkcie a/alebo je klinická indikácia – pacienta odporučiť k nefrológovi a zvážiť biopsiu (tiež zvážiť zníženie dávky)
Sérové transaminázy (ALT a AST)	Pretrvávajúce a progredujúce zvýšenie hepatálnych enzýmov
Metabolická acidóza	Rozvoj metabolickej acidózy
SJS, TEN a iné vážne kožné reakcie (napr. DRESS)	Podozrenie na závažné kožné nežiaduce reakcie (SCAR): okamžite ukončite liečbu, liečbu znovu nenasadzujte
Reakcie z precitlivenosti (napr. anafylaxia a angioedém)	V prípade reakcie: ukončite liečbu a okamžite poskytnite primeranú lekársku pomoc. Pre riziko anafylaktického šoku sa deferasirox nesmie znovu podať pacientom s hypersenzitivitou
Zrak a sluch	Poruchy v priebehu liečby (zvážiť zníženie dávky)
Nevysvetliteľná cytopénia	Rozvoj nevysvetliteľnej cytopénie

ALT, alanínaminotransferáza;

AST, aspartátaminotransferáza;

DRESS, reakcia na liek s eozinofíliou a systémovými príznakmi;

LLN, dolná hranica normálneho rozmedzia;

SF, sérový feritín;

SJS, Stevensov-Johnsonov syndróm;

TEN, toxická epidermálna nekrolýza.

Tabuľka uvádza odporúčania pre monitoring pacientov pred liečbou a počas liečby deferasiroxom

	Začiatok liečby	**Prvý mesiac liečby s deferasiroxom alebo po úprave dávky**	**Každý mesiac**	**Každé 3 mesiace**	**Každý rok**
SF	✓		✓		
LIC[a]	✓			✓ (iba u pediatrických pacientov s NTDT, ak SF ≤ 800 µg/l)	
Sérový kreatinín	2x	Každý týždeň	✓		

	Začiatok liečby	**Prvý mesiac liečby s deferasiroxom alebo po úprave dávky**	**Každý mesiac**	**Každé 3 mesiace**	**Každý rok**
		(Týždenné kontroly majú byť robené v prvom mesiaci po zmene dávky)			
Klírens kreatinínu a/alebo plazmatická hladina cystatínu C	✓	Každý týždeň (Týždenné kontroly majú byť robené v prvom mesiaci po zmene dávky)	✓		
Proteinúria	✓		✓		
Sérové transaminázy, bilirubín a alkalická fosfatáza	✓	Každé 2 týždne	✓		
Hmotnosť, výška	✓				✓
Vyšetrenie sluchu/zraku (vrátane fundoskopie)	✓				✓
Sexuálny vývoj (u pediatrických pacientov	✓				✓

LIC, koncentrácia železa v pečeni;

SF, sérový feritín.

[a] LIC je preferovaný spôsob, ako stanoviť prípadné preťaženie železom u pacientov s NTDT. Počas chelátovej liečby je potrebná opatrnosť, aby sa u všetkých pacientov minimalizovalo riziko nadmerného chelatačného účinku.

Pravidelne zaznamenávať a analyzovať zmeny v hodnotách sérového kreatinínu, klírensu kreatinínu, plazmatických hladín cystatínu C, proteinúrie, sérového feritínu, pečeňových transamináz, bilirubínu, alkalickej fosfatázy. Výsledky všetkých vyšetrení majú byť uvedené v zdravotných záznamoch pacienta, vrátane východiskových hladín pred liečbou.

Referenčný kontrolný zoznam pre lekára k dávkovaniu a biologickému monitoringu lieku Deferasirox Mylan (deferasirox) – dostupný len vo forme filmom obalených tabliet

Chronické preťaženie železom po transfúziách
Po podaní 100 ml/kg erytrocytového koncentrátu (~20 jednotiek) alebo pri hladinách sérového feritínu > 1 000 µg/l ➞ Začiatočná dávka: 14 mg/kg/deň (FOT/granulát), 20 mg/kg/deň (DT)* ➞ **ZAČATIE LIEČBY**
Talasémia nezávislá od transfúzií
Ak je LIC ≥5 mg Fe/g sušiny alebo feritín v sére trvale >800 µg/l ➞ Začiatočná dávka: 7 mg/kg/deň (FOT/ granulát), 10 mg/kg/deň (DT)* ➞ **ZAČATIE LIEČBY**

Biologický monitoring		
Feritín v sére: • Pred začatím liečby • Rutinný monitoring raz mesačne	**Klírens kreatinínu a/alebo cystatínu C v plazme:** • Pred začatím liečby • Po začatí liečby deferasiroxom, počas prvého mesiaca alebo po úprave dávky raz týždenne, • Rutinný monitoring raz mesačne	**Telesná hmotnosť a výška:** • Pred začatím liečby • Rutinný monitoring raz ročne **Sluchové a zrakové vyšetrenia (vrátane fundoskopie)** • Pred začatím liečby • Rutinný monitoring raz ročne
LIC (iba u pacientov s NTDT): • Pred začatím liečby • Každé 3 mesiace (iba u pediatrických pacientov, keď je feritín v sére ≤800 µg/l)	**Proteinúria:** • Pred začatím liečby • Rutinný monitoring raz mesačne	**Sexuálny vývin (pediatrickí pacienti)** • Pred začatím liečby • Rutinný monitoring raz ročne
Kreatinín v sére: • Pred začatím liečby dvojmo • Po začatí liečby deferasiroxom, počas prvého mesiaca alebo po úprave dávky raz týždenne, • Rutinný monitoring raz mesačne	**Pečeňové parametre (sérové aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza):** • Pred začatím liečby • Počas prvého mesiaca liečby deferasiroxom alebo po úprave dávky každý druhý týždeň • Rutinný monitoring raz mesačne	**Súbežne podávané lieky pre vyhnutie sa liekovým interakciám (typ a koncentrácia podľa SPC)** • Pravidelne • Po každej zmene liečby

Upravte dávku počas liečby	
Chronické preťaženie železom po transfúziach	**Talasémia nezávislá od transfúzií**
Titrujte smerom hore, ak je feritín v sére >2 500 µg/l • Zvyšujte po 3,5 až 7 mg/kg/deň (FOT/ granulát, **maximálna dávka: 28 mg/kg/deň**), alebo po 5 až 10 mg/kg/deň (DT, **maximálna dávka: 40 mg/kg/deň)**	**Titrujte smerom hore, ak je feritín v sére >2 000 µg/l, alebo ak je LIC ≥7 mg Fe/g sušiny** • Zvyšujte po 3,5 až 7 mg/kg/deň (FOT/ granulát, **maximálna dávka: 7 mg/kg/deň u pediatrických pacientov a 14 mg/kg/deň u dospelých**), alebo po 5 až 10 mg/kg/deň (DT, **maximálna dávka: 10 mg/kg/deň u pediatrických pacientov a 20 mg/kg/deň u dospelých)***.
Titrujte smerom dole, ak je feritín v sére < 2500 µg/l * • Znižujte po 3,5 až 7 mg/kg/deň (FOT/ granulát), alebo po 5 až 10 mg/kg/deň (DT) alebo pozorne monitorujte obličkové a pečeňové funkcie a hladiny feritínu v sére*	**Titrujte smerom dole, ak je feritín v sére ≤2 000 µg/l, alebo ak je LIC <7 mg Fe/g sušiny** • Znižujte po **3,5 až 7 mg/kg/deň** (FOT/ granulát), alebo po 5 až 10 mg/kg/deň (DT) alebo pozorne monitorujte obličkové a pečeňové funkcie a hladiny feritínu v sére*

Ukončite liečbu	
Chronické preťaženie železom po transfúziach	**Talasémia nezávislá od transfúzií**
• Po dosiahnutí uspokojivej hladiny feritínu v sére, alebo keď je hladina trvale **< 500 µg/l**	• Po dosiahnutí uspokojivej hladiny feritínu v sére, alebo keď je hladina trvale **≤300 µg/l, alebo ak je LIC <3 mg Fe/g sušiny.** *Opakovanie liečby sa neodporúča*

• Ak po znížení dávky, sérový kreatinín pretrváva >33% nad priemerom pred liečbou a/alebo klírens kreatinínu klesne < LLN (90 ml/min)
• Ak pretrváva proteinúria
• Ak pretrvávajú abnormality hladín markerov funkcie obličiek a/alebo pri klinickej indikácii
• Ak sa pozoruje pretrvávajúce a progredujúce zvýšenie pečeňových enzýmov (sérové aminotransferázy)
• Ak dôjde k poruchám zraku alebo sluchu
• Ak sa rozvinie neočakávaná cytopénia

* Ďalšie príklady stanovenia alebo úpravy dávky sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku

FOT – filmom obalené tablety

DT – dispergovateľné tablety

Literatúra:

Súhrn charakteristických vlastností lieku Deferasirox Mylan

Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*. 1976;16(1): 31–41.

Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785–795.

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.

Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571–590.