

# **Príručka pre lekárov – bezpečnostné informácie o liečbe deferasiroxom**

## Terapeutické indikácie<sup>1</sup>

### Chronické preťaženie železom pri polytransfúziách

Deferasirox je indikovaný na liečbu chronického preťaženia železom spôsobeného častými krvnými transfúziami ( $\geq 7$  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 ( $\geq 7$  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.

### Talasemické syndrómy nezávislé od transfúzií

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

### Kontraindikácie<sup>1</sup>

- Deferasirox je kontraindikovaný u pacientov s precitlivosťou na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok.
- Deferasirox je kontraindikovaný na používanie v kombinácii s liečbou inými chelátormi železa, pretože bezpečnosť takýchto kombinácií sa nestanovila.
- Deferasirox je kontraindikovaný u pacientov s odhadovaným CrCl  $< 60$  ml/min (CrCl, klírens kreatinínu).
  - Deferasirox nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie obličiek a je kontraindikovaný u pacientov s odhadovaným klírensom kreatinínu  $< 60$  ml/min.

## Začiatok liečby deferasiroxom

### Pred začatím liečby

| Vyšetrenia pred liečbou <sup>1</sup>  |    |
|---------------------------------------|----|
| Vyšetrenie                            |    |
| SF                                    | ✓  |
| LIC <sup>a</sup>                      | ✓  |
| Sérový kreatinín                      | 2x |
| CrCl a/alebo cystatín C v plazme      | ✓  |
| Proteinúria                           | ✓  |
| Sérové transaminázy (ALT a AST)       | ✓  |
| Bilirubín                             | ✓  |
| Alkalická fosfatáza                   | ✓  |
| Vyšetrenie sluchu                     | ✓  |
| Vyšetrenie zraku                      | ✓  |
| Telesná hmotnosť a výška              | ✓  |
| Sexuálny vývin (pediatrickí pacienti) | ✓  |

ALT, alanínaminotransferáza; AST, aspartátaminotransferáza; CrCl, klírens kreatinínu; LIC, koncentrácia železa v pečeni; SF, sérový feritín.

<sup>a</sup> Pre pacientov s talasémiou nezávislou od transfúzií (NTDT): Sledovať preťaženie železom pomocou LIC. Pre pacientov s NTDT, LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa používať vždy ak je dostupná.

U všetkých pacientov je potrebné byť opatrný počas chelatačnej liečby a minimalizovať riziko nadmernej chelatacie.<sup>1</sup>

## Zmena medzi užívaním deferasiroxu filmom obalených tablet/granulátu a dispergovateľných tablet\* s obsahom deferasiroxu

V EÚ sú registrované lieky obsahujúce deferasirox ako filmom obalené tablety v dávkach 90 mg, 180 mg a 360 mg a ako dispergovateľné tablety v dávkach 125 mg, 250 mg a 500 mg a na trhu sú uvedené pod rôznymi obchodnými názvami ako generické alternatívy. Vzhľadom na odlišný farmakokinetický profil medzi liečbou filmom obalenými tabletami (FOT) a pri liečbe dispergovateľnými tabletami (DT), je potrebná nižšia dávka pri liečbe filmom obalenými tabletami v porovnaní s dávkou pri liečbe dispergovateľnými tabletami.

Zodpovedajúce dávky pre deferasirox FOT/granulát a deferasirox DT sú ako referencia uvedené v tabuľkách nižšie.




### Preťaženie železom po transfúziách:

|                           | DEFERASIROX FOT/granulát    | DEFERASIROX DT               |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| Úvodná dávka              | 14 mg/kg/deň                | 20 mg/kg/deň                 |
| Alternatívna úvodná dávka | 7 mg/kg/deň<br>21 mg/kg/deň | 10 mg/kg/deň<br>30 mg/kg/deň |
| Úprava dávky počas liečby | 3,5 - 7 mg/kg/deň           | 5 - 10 mg/kg/deň             |
| Maximálna dávka           | 28 mg/kg/deň                | 40 mg/kg/deň                 |

### Syndróm NTD:

|                           | DEFERASIROX FOT/granulát | DEFERASIROX DT   |
|---------------------------|--------------------------|------------------|
| Úvodná dávka              | 7 mg/kg/deň              | 10 mg/kg/deň     |
| Úprava dávky počas liečby | 3,5 - 7 mg/kg/deň        | 5 - 10 mg/kg/deň |
| Maximálna dávka           | 14 mg/kg/deň             | 20 mg/kg/deň     |

FOT = filmom obalené tablety; DT = dispergovateľné tablety; NTD = talasémia nezávislá od transfúzií

| DEFERASIROX filmom obalené tablety <sup>1,2</sup> |   |   |
|---|---|---|
| Liekové sily:<br>90 mg, 180 mg, 360 mg            | Môžu sa užívať nalačno alebo s ľahkým jedlom. Tablety sa majú prehltnúť celé a zapíť vodou. Pre pacientov, ktorí nie sú schopní prehltnúť celé tablety, môžu byť deferasirox filmom obalené tablety rozdrvené a vsypané do mäkkého jedla (napr. jogurt alebo jablkové pyré) | Tvar a farba sú iba ilustračné<br>90 mg <br>180 mg <br>360 mg  |

\* Deferasirox vo forme granulátu a dispergovateľných tablet nie sú zaradené do Zoznamu kategorizovaných liekov Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky a na Slovensku nie sú dostupné.

## Dávkovanie filmom obalených tablet\* s obsahom deferasiroxu u pacientov s chronickým preťažením železom po transfúziách

- Odporúčaná začiatková dávka: 14 mg/kg/deň telesnej hmotnosti.<sup>1</sup>
- Dávky >28 mg/kg/deň sa neodporúčajú.<sup>1</sup>
- Pravidelne monitorujte vašich pacientov.

| Deferasirox filmom obalené tablety - začiatková dávka a úprava dávky u pacientov s preťažením železa po transfúziách <sup>1</sup>  |   |  |   |
|--|---|--|---|
| ZAČNITE liečbu   | ZVYŠUJTE DÁVKU, ak je to potrebné na dosiahnutie SF <sup>a,b</sup>  | ZNIŽUJTE DÁVKU, aby sa zabránilo nadmernej chelatacii  | PRERUŠTE<br>Zvážte prerušenie liečby, ak sa dosiahla cieľová hodnota SF |
| <b>14 mg/kg telesnej hmotnosti na deň (odporúčaná začiatková dávka)</b><br>20 U (~100 ml/kg) PRBCs alebo SF >1000 µg/l   | Postupne zvyšujte dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň  | Postupne znižujte dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň ak SF=500-1000 µg/l, pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hodnotu SF   | SF trvalo <500 µg/l   |
| <b>7 mg/kg telesnej hmotnosti na deň &lt;7 ml/kg/mesiac</b><br>PRBCs (~ <2 jednotky/mesiac pre dospelého)  | Postupne zvyšujte dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň  |  |   |
| <b>21 mg/kg telesnej hmotnosti na deň</b><br>>14 ml/kg/mesiac PRBCs (~ >4 jednotky/mesiac pre dospelého)   | Postupne zvyšujte dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň Zvážte alternatívne možnosti liečby, ak nie sú uspokojivé výsledky kontroly pri dávkach > 28 mg/kg/deň | Postupne znižujte dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň ak je SF trvalo <2500 µg/l a vykazuje časom klesajúci trend, pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hodnotu SF |   |
| <b>Pacienti už dobre kontrovaní počas liečby deferoxamínom</b> Ako začiatková dávka deferasiroxom filmom obalené tablety by mohla byť zvažovaná dávka, ktorá je číselne jedna tretina dávky deferoxamínu | Postupne zvyšujte dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň ak je dávka <14 mg/kg telesnej hmotnosti na deň a nedosiahla sa dostatočná účinnosť                    | Postupne znižujte dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň ak je SF trvalo <2500 µg/l a vykazuje časom klesajúci trend, pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hodnotu SF |   |

PRBCs – balenie erytrocytového koncentrátu; SF, sérový feritín; U, jednotka.

<sup>a</sup> Zvýšenie dávky by sa malo zväziť iba vtedy, ak pacient dobre toleruje liečbu.

### Preťaženie železom po transfúziách u detí<sup>1</sup>

- Odporúčané dávkovanie u pediatrických pacientov vo veku 2 až 17 rokov s preťažením železom spôsobeným krvnými transfúziami je rovnaké ako u dospelých pacientov.
- Odporúča sa každý mesiac stanoviť sérový feritín, aby sa posúdila odpoveď pacienta na liečbu a minimalizovalo sa riziko nadmernej chelatacie.
- 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. U tejto vekovej skupiny preto môžu byť potrebné vyššie dávky, než aké sa vyžadujú u dospelých. Začiatková dávka však má byť rovnaká ako u dospelých a po nej má nasledovať individuálna úprava dávky.

\* Deferasirox vo forme granulátu a dispergovateľných tablet nie sú zaradené do Zoznamu kategorizovaných liekov Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky a na Slovensku nie sú dostupné.

## Dávkovanie filmom obalených tabliet\* s obsahom deferasiroxu u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií (NTDT)

- Odporúčaná začiatková dávka: 7 mg/kg/deň telesnej hmotnosti.<sup>1</sup>
- Dávky >14 mg/kg/deň sa neodporúčajú.<sup>1</sup>
- Pre pacientov s NTDT sa odporúča iba jeden liečebný cyklus s deferasiroxom.<sup>1</sup>
- Pravidelne monitorujte vašich pacientov.<sup>1</sup>

### Deferasirox filmom obalené tablety - začiatková dávka a úprava dávky u pacientov s talasemickými syndrómami nezávislými od transfúzií<sup>1</sup>

| ZAČNITE liečbu                              | ZVYŠUJTE DÁVKU, ak je to potrebné na dosiahnutie SF <sup>a,b</sup> | ZNIŽUJTE DÁVKU, aby sa zabránilo nadmernej chelatacii   | PRERUŠTE liečbu, ak sa dosiahla cieľová hodnota SF  |
|---|--|---|---|
| 7 mg/kg/deň                                 | Postupne zvyšujte dávku o 3,5 až 7 mg/kg/deň                       | Znížte dávku na 7 mg/kg/deň alebo menej, pozorne monitorujte renálne a hepatálne funkcie a hodnotu SF | Nie sú k dispozícii žiadne údaje o opätovnej liečbe pacientov, u ktorých sa znova naakumuluje železo po dosiahnutí uspokojivej hodnoty železa v tele, a preto sa nemôže odporučiť opätovná liečba |
| LIC ≥5 mg Fe/g dw alebo SF trvalo >800 µg/l | LIC ≥7 mg Fe/g dw alebo SF trvalo >2000 µg/l                       | LIC <7 mg Fe/g dw alebo SF trvalo ≤2000 µg/l  | <b>CIEL</b><br>LIC <3 mg Fe/g dw alebo SF trvalo <300 µg/l  |

dw, suchá hmotnosť; LIC, koncentrácia železa v pečeni; SF, sérový feritín.

<sup>a</sup> Dávky nad 14 mg/kg/deň sa pre pacientov s NTDT neodporúčajú. U pacientov, u ktorých LIC nebolo vyšetrené a SF je ≤ 2000 µg/l, nemá dávka prekročiť 7 mg/kg/deň.

<sup>b</sup> Okrem toho, zvýšenie dávky sa môže zväčšiť, iba ak pacient liek dobre znáša.

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

U pediatrických pacientov dávkovanie nemá byť vyššie ako 7 mg/kg/deň. LIC je potrebné monitorovať každé 3 mesiace, ak je SF ≤800 µg/l, aby sa zabránilo nadmernému chelatačnému účinku.<sup>1</sup>

**UPOZORNENIE:** Údaje o použití u detí s NTDT sú veľmi obmedzené. Z tohto dôvodu musí byť liečba deferasiroxom v detskej populácii dôsledne monitorovaná, aby sa zachytili nežiaduce účinky a sledovala sa zát' až železom v pediatrickej populácii. U pacientov s NTDT sa odporúča iba jeden liečebný cyklus. Navyše, pred podaním deferasiroxu u detí s výrazným preťažením železom v dôsledku NTDT, si lekár musí uvedomiť, že dôsledky dlhodobej expozície u týchto pacientov nie sú toho času známe.<sup>1</sup>

\* Deferasirox vo forme granulátu a dispergovateľných tabliet nie sú zaradené do Zoznamu kategorizovaných liekov Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky a na Slovensku nie sú dostupné.

## Dôvody na prerušenie alebo ukončenie liečby deferasiroxom<sup>1</sup>

| Dôvod   | Podmienky prerušenia liečby  |
|---|--|
| SF  | Zvážte prerušenie liečby, ak je hodnota SF trvalo <500 µg/l (pri preťažení železom po transfúziách) alebo <300 µg/l (pri syndrómoch NTDT). Liečba sa má znovu začať, keď sa z klinického sledovania preukáže, že je prítomné chronické preťaženie železom.   |
| Kreatinín v sére / klírens kreatinínu                 | Prerušte liečbu u dospelých a pediatrických pacientov: keď sérový kreatinín zostáva >33 % nad východiskovou hodnotou (priemer pred liečbou) a/alebo CrCl <LLN (90 ml/min) po znížení dávky. Liečba môže byť znovu začatá v závislosti od individuálnych klinických okolností – tiež odošlite pacienta k nefrológovi a zvážte biopsiu |
| Proteinúria   | Zvážte prerušenie liečby alebo zníženie dávky – tiež odošlite pacienta k nefrológovi a zvážte biopsiu pri pretrvávajúcej abnormalite   |
| Tubulárne markery                                     | Zvážte prerušenie liečby alebo zníženie dávky, ak existujú abnormality v hladinách tubulárnych markerov a/alebo ak je to klinicky indikované – tiež odošlite pacienta k nefrológovi a zvážte biopsiu pri pretrvávajúcej abnormalite  |
| Sérové transaminázy (ALT a AST)                       | Liečba sa má prerušiť, ak dôjde k pretrvávajúcemu a progresívnemu zvýšeniu hodnôt pečenejých enzýmov, ktoré nemožno pripísať iným príčinám. Liečba sa môže opatrne znova začať s nižšou dávkou, keď sa funkcia pečene vráti do normálu alebo sa objasní príčina abnormalít hodnôt pečenejých funkčných testov                        |
| Metabolická acidóza                                   | Zvážte prerušenie liečby pri rozvoji metabolickej acidózy  |
| Zrak a sluch  | Ak sa vyskytnú poruchy zraku alebo sluchu, zvážte prerušenie liečby alebo zníženie dávky   |
| Nevysvetliteľná cytopénia                             | Pri rozvoji nevysvetliteľnej cytopénie zvážte prerušenie liečby  |
| Dôvod   | Podmienky ukončenia liečby   |
| SJS, TEN, DRESS alebo akékoľvek iné SCAR              | Podозrenie na závažnú kožnú nežiaducu reakciu (SCAR): okamžite ukončite liečbu a novú liečbu deferasiroxom nezačínajte   |
| Reakcie z precitlivosti (napr. anafylaxia, angioedém) | Objavenie sa reakcie: ukončite liečbu a začinite primeranou terapiu. U pacientov s hypersenzitívnou nenasadzujte znovu liečbu pre riziko anafylaxie  |

DRESS, lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi; LLN, dolná hranica normálu; SCAR, závažná kožná nežiaduca reakcia; SJS, Stevensov-Johnsonov syndróm; TEN, toxická epidermálna nekrolýza

## Odporúčania pre monitoring pacientov pred liečbou a počas liečby deferasiroxom<sup>1</sup>

|   | Začiatkové vyšetrenie | Počas prvého mesiaca po začatí liečby deferasiroxom alebo po zmene dávky         | Mesačne | Každé 3 mesiace                                      | Ročne                          |
|---|-----------------------|--|---------|--|--------------------------------|
| SF  | ✓                     |  | ✓       |  |                                |
| LIC <sup>a</sup>                                    | ✓                     |  |         | ✓<br>(iba u pediatrických pacientov ak SF ≤800 µg/l) |                                |
| Kreatinín v sére                                    | 2x                    | Týždenne (Týždenné kontroly majú byť robené počas prvého mesiaca po zmene dávky) | ✓       |  |                                |
| Klírens kreatinínu a/alebo cystatín C v plazme      | ✓                     | Týždenne (Týždenné kontroly majú byť robené počas prvého mesiaca po zmene dávky) | ✓       |  |                                |
| Proteinúria   | ✓                     |  | ✓       |  |                                |
| Sérové transaminázy, bilirubín, alkalická fosfatáza | ✓                     | Každé dva týždne   | ✓       |  |                                |
| Telesná hmotnosť a výška                            | ✓                     |  |         |  | ✓<br>u pediatrických pacientov |
| Vyšetrenie sluchu/zraku (vrátane fundoskopie)       | ✓                     |  |         |  | ✓                              |
| Sexuálny vývoj (u pediatrických pacientov)          | ✓                     |  |         |  | ✓                              |

<sup>a</sup>Pre pacientov s talasémiou nezávislou na transfúzi (NTDT): Sledovať preťaženie železom pomocou LIC. Pre pacientov s NTDT, LIC je preferovaná metóda stanovenia preťaženia železom a má sa používať vždy ak je dostupná. U všetkých pacientov je potrebné byť opatrný počas chelatačnej liečby a minimalizovať riziko nadmernej chelatacie.

Výsledky testov pre sérový kreatinín, CrCl, plazmatický cystatín C, proteinúriu, SF, pečenej transaminázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu je potrebné zaznamenávať a pravidelne hodnotiť ich vývoj. Výsledky všetkých testov treba zaznamenávať do zdravotnej dokumentácie pacienta spolu s východiskovými hodnotami testov pred začiatkom liečby.

## Obličkový bezpečnostný profil

### Zistenia z klinických skúšaní

#### Ukazovatele hodnotené v klinických štúdiách<sup>1</sup>

Do klinických štúdií s deferasiroxom boli zaradení iba pacienti s normálnymi hodnotami sérového kreatinínu vzhľadom na vek a pohlavie. Individuálna východisková hodnota sérového kreatinínu bola vypočítaná ako priemer dvoch (a pre niektorých pacientov troch) hodnôt sérového kreatinínu pred liečbou. Priemerný koeficient odchýlky týchto dvoch alebo troch meraní u pacienta bol približne 10 %.<sup>1</sup> Toto je dôvod, prečo sa odporúčajú duplicitné vyšetrenia sérového kreatinínu pred začatím liečby deferasiroxom. Počas liečby bol sérový kreatinín monitorovaný mesačne a v prípade potreby bola upravená dávka vo vzťahu k zvýšeniu sérového kreatinínu tak, ako je uvedené nižšie.

#### Výsledky základných jednoročných štúdií<sup>1</sup>

Približne u 36 % pacientov sa počas klinických štúdií vyskytlo zvýšenie sérového kreatinínu o >33 % vo ≥2 po sebe nasledujúcich prípadoch, niekedy nad hornú hranicu normy. Toto zvýšenie súviselo s dávkou. Asi u 2 tretín pacientov vykazujúcich zvýšenie sérového kreatinínu došlo k poklesu pod 33 % hodnoty bez úpravy dávky. U zostávajúcej tretiny pacientov vykazujúcich zvýšenie sérového kreatinínu nedochádzalo vždy po znížení dávky alebo prerušení dávkovania k jeho poklesu. V skutočnosti v niektorých prípadoch bola po znížení dávky pozorovaná iba stabilizácia hodnôt sérového kreatinínu.

#### Monitorovanie kreatinínu v sére a CrCl<sup>1</sup>

Pred začatím liečby sa odporúča duplicitné vyšetrenie kreatinínu v sére. Sérový kreatinín, CrCl (stanovený vzorcom podľa Cockcroft-Gaulta alebo vzorcom Modification of Diet in Renal Disease u dospelých a vzorcom podľa Schwartzu u detí) a/alebo hodnoty cystatínu C v plazme **je potrebné monitorovať pred začiatkom liečby, týždenne v prvom mesiaci po začatí alebo zmene liečby deferasiroxom (vrátane zmeny liekovej formy) a potom raz mesačne.**

## Metódy stanovenia CrCl

Na upresnenie uvádzame krátky prehľad metód na stanovenie CrCl u dospelých a u detí pri predpisovaní deferasiroxu.<sup>1</sup>

### Dospelí

Akonáhle bola metóda zvolená, nezamieňajte vzorce.

### Vzorec Cockcrofta a Gaulta<sup>2</sup>

Vzorec Cockcrofta a Gaulta odhaduje CrCl z hodnôt kreatinínu a hmotnosti pacienta. Vzorec udáva CrCl v ml/min.

$$\text{Klírens kreatinínu} = \frac{(140 - \text{vek}) \times \text{hmotnosť (kg)}}{72^a \times \text{kreatinín v sére (mg/100 ml)}}$$

U žien sa klírens kreatinínu násobí 0,85.

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

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

Glomerulárna filtrácia (GFR) =  $141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^a \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{vek}} \times 1,018$  [u žien]  $\times 1,159$  [u černochovej], pričom SCr je kreatinín v sére,  $\kappa$  je 0,7 pre ženy a 0,9 pre mužov,  $a$  je -0,329 pre ženy a -0,411 pre mužov, min znamená minimum SCr/ $\kappa$  alebo 1, a max znamená maximum SCr/ $\kappa$  alebo 1.

### Deti

#### Schwartzov vzorec<sup>5</sup>

$$\text{Klírens kreatinínu (ml/min)} = \frac{\text{konštanta}^b \times \text{výška (cm)}}{\text{Kreatinín v sére (mg/dl)}}$$

SCr sa má merať Jaffeho metódou

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

<sup>a</sup> Ak je kreatinín v sére udávaný v mmol/l miesto mg/dl konštanta má byť 815 namiesto 72.

<sup>b</sup> U detí a dospievajúcich dievčat je konštanta 0,55 alebo 0,70 u dospievajúcich chlapcov.

## Obličkový bezpečnostný profil (pokračovanie)

### Monitorovanie obličiek a postup<sup>1</sup>

Deferasirox filmom obalené tablety: Znížte dávku o 7 mg/kg/deň, ak

- Dospelí: sérový kreatinín je >33 % nad východiskovú hodnotu a CrCl <LLN (90 ml/min) na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách a nemožno ich pripísať iným príčinám.
- Deti: sérový kreatinín je buď vyšší než veku zodpovedajúce ULN a/alebo CrCl klesne na <LLN (<90 ml/min) na dvoch po sebe nasledujúcich návštevách a nemožno ich pripísať iným príčinám.

Prerušte liečbu po znížení dávky, ak

- kreatinín v sére zostáva >33 % nad východiskovú hodnotu a/alebo,
- CrCl <LLN (<90 ml/min)

Monitorovanie **renálnej tubulárnej funkcie** a postupy

- Proteinúria (test sa má vykonať pred začiatkom liečby a potom každý mesiac).
- Glykozúria u nediabetikov a nízke hodnoty draslíka, fosforečnanu, horčíka alebo urátu v sére, fosfatúria, aminoacidúria (monitorujte podľa potreby).
- Zvážte zníženie dávky alebo prerušenie liečby, ak sa objavia abnormality v hodnotách markerov renálnej tubulárnej funkcie a/alebo ak je to klinicky indikované.
- Renálna tubulopatia bola hlásená hlavne u detí a dospievajúcich s  $\beta$ -talasémiou liečených deferasiroxom.

Odošlite pacienta k nefrológovi a zvážte **biopsiu obličiek**

- Ak je kreatinín v sére výrazne zvýšený a ak sa zistili iné abnormality (napr. proteinúria, príznaky Fanconioho syndrómu) napriek zníženiu dávky alebo prerušeniu liečby.

Vyššie riziko komplikácií môže byť u pacientov s už existujúcimi renálnymi poruchami a u pacientov, ktorí dostávajú lieky, ktoré negatívne ovplyvňujú funkciu obličiek. U pacientov, u ktorých sa vyskytla hnačka alebo vracanie je potrebné dôsledne udržiavať dostatočnú hydratáciu.

Pediatrickí pacienti s talasémiou môžu byť vystavení vyššiemu riziku renálnej tubulopatie (najmä metabolickej acidóze).

Zvážte hyperamonemickú encefalopatiu a skoré meranie hodnôt amoniaku, ak sa

- U pacientov počas liečby deferasiroxom, najmä u detí, objavia nevysvetliteľné zmeny mentálneho stavu.

## Hepatálny bezpečnostný profil

### Vyšetrenie funkcie pečene<sup>1</sup>

U pacientov liečených deferasiroxom boli pozorované zvýšené hodnoty hepatálnych testov.

- Postmarketingové prípady hepatálneho zlyhania, niekedy fatálne, boli hlásené u pacientov liečených deferasiroxom.
- Väčšina hlásení hepatálneho zlyhania sa týkala pacientov s významnými ochoreniami vrátane už existujúcej cirhózy pečene.
- Úlohu deferasiroxu ako prispievajúceho alebo zhoršujúceho faktora nemožno vylúčiť<sup>1</sup>.

Sledujte sérové transaminázy, bilirubín a alkalickú fosfatázu pred začiatkom liečby, každé 2 týždne v prvom mesiaci a potom každý mesiac.

- Prerušte liečbu v prípade pretrvávajúceho a progredujúceho zvýšenia hladín transamináz v sére, ktoré nemožno pripísať iným príčinám.

### Odporúčania pri poruchách funkcie pečene<sup>1</sup>

Deferasirox sa neodporúča podávať pacientom s existujúcim závažným poškodením pečene (Child-Pugh trieda C).

Pacienti s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh trieda B).

- Dávku je potrebné významne znížiť s následným postupným zvyšovaním po hranicu 50 % a deferasirox je potrebné u týchto pacientov používať opatrne.
- Hepatálne funkcie u všetkých pacientov je potrebné sledovať pred začiatkom liečby, každé 2 týždne v prvom mesiaci a potom každý mesiac.

Farmakokinetika deferasiroxu nebola ovplyvnená až do 5-násobku hornej hranice normálnej hodnoty pečeneových transamináz.

Zvážte hyperamonemickú encefalopatiu a skoré meranie hladín amoniaku, ak sa

- U pacientov počas liečby deferasiroxom, najmä u detí, objavia nevysvetliteľné zmeny mentálneho stavu.

## Poznámky

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



## 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 ul. 11

825 08 Bratislava

Tel: + 421 2 507 01 206

e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk)

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://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 držiteľovi rozhodnutia o registrácii lieku. Kontaktné údaje nájdete v tabuľke nižšie.

| Názov lieku   | Spoločnosť   | Kontakt  |
|---|--|--|
| Deferasirox Accord 90 mg filmom obalené tablety<br>Deferasirox Accord 180 mg filmom obalené tablety<br>Deferasirox Accord 360 mg filmom obalené tablety | Accord Healthcare S.L.U.<br>World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,<br>Edifici Est, 6a Planta,<br>Barcelona, 08039 Španielsko | ProFound Bratislava, s. r. o.<br>Pestovateľská 2, Air Office A, 821 04 Bratislava<br>e-mail: <a href="mailto:accord.pv@tepsivo.com">accord.pv@tepsivo.com</a><br>tel.: +421 948 205 083                          |
| Deferasirox Glenmark 180 mg filmom obalené tablety<br>Deferasirox Glenmark 360 mg filmom obalené tablety  | Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.<br>Hvězdova 1716/2b<br>140 78 Praha 4<br>Česká republika   | GLENMARK PHARMACEUTICALS SK, s.r.o.<br>Tomášikova 64, 831 04 Bratislava 3<br>e-mail: <a href="mailto:Slovak.PVG@glenmarkpharma.com">Slovak.PVG@glenmarkpharma.com</a><br>tel.: +421 2 20 255 041                 |
| Deferasirox Mylan 90 mg filmom obalené tablety<br>Deferasirox Mylan 180 mg filmom obalené tablety<br>Deferasirox Mylan 360 mg filmom obalené tablety    | Mylan Pharmaceuticals Limited Damastown<br>Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15,<br>DUBLIN Irsko                               | Viatris Slovakia s.r.o., Bottova 7939/2A, 811 09<br>Bratislava, e-mail: <a href="mailto:pv.slovakia@viatris.com">pv.slovakia@viatris.com</a><br>tel.: +421 917 337 974   |
| Exferana 180 mg<br>Exferana 360 mg  | Vipharm S.A.,<br>ul. A i F Radziwiłłów 9,<br>05-850 Ożarów Mazowiecki, Poľsko  | Vipharm Slovakia s.r.o.,<br>Čajakova 18, 811 05 Bratislava,<br>e-mail: <a href="mailto:farmakovigilancia@vipharm.sk">farmakovigilancia@vipharm.sk</a><br>tel.: +421 2 32 101 480                                 |
| Deferasirox MSN 90 mg<br>Deferasirox MSN 180 mg<br>Deferasirox MSN 360 mg   | Vivanta Generics s.r.o. Třtinová 260/1<br>196 00 Čakovice, Praha 9<br>Česká republika  | PharmAzet Group s.r.o., Klincova 37, 821 08<br>Bratislava, e-mail: <a href="mailto:sk@pharmazet.com">sk@pharmazet.com</a><br>tel.: +421 220 792 441  |
| Deferasirox Zentiva 360 mg  | Zentiva, k.s.<br>U kabelovny 130, 102 37 Praha 10 - Dolní<br>Měcholupy, Česká republika  | Zentiva, a.s., Einsteinova 24, 851 01 Bratislava<br>e-mail: <a href="mailto:receptia.slovakia@zentiva.com">receptia.slovakia@zentiva.com</a><br>tel.: +421 239 183 010   |
| Deferasirox Sandoz 180 mg<br>Deferasirox Sandoz 360 mg  | Sandoz Pharmaceuticals d.d., Verovškova<br>57, 1000 Lubiana, Slovinsko   | Sandoz d.d. organizačná zložka,<br>Žižkova 22B, 811 02 Bratislava<br>e-mail: <a href="mailto:bezpecnost.pacienta.slovensko@sandoz.com">bezpecnost.pacienta.slovensko@sandoz.com</a> ,<br>tel.: +421 2 48 200 600 |
| Deferasirox STADA 180 mg filmom obalené tablety<br>Deferasirox STADA 360 mg filmom obalené tablety  | STADA Arzneimittel AG Stadastrasse 2-18<br>61118 Bad Vilbel<br>Nemecko   | STADA PHARMA Slovakia, s.r.o. Digital Park III.,<br>Einsteinova 19, 851 01 Bratislava<br>e-mail: <a href="mailto:neziaduceucinky@stada.sk">neziaduceucinky@stada.sk</a><br>tel.: +421 2 5262 1933                |
| Deferasirox Teva 180 mg filmom obalené tablety<br>Deferasirox Teva 360 mg filmom obalené tablety  | Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.,<br>Teslova 26, 82102 Bratislava, Slovenská<br>republika                                    | TEVA Pharmaceuticals Slovakia s. r. o.,<br>ROSUM, Bajkalská 19/B, 821 01 Bratislava<br>e-mail: <a href="mailto:safety.sk@teva.sk">safety.sk@teva.sk</a><br>tel.: +421 257 267 911                                |

Tabuľka obsahuje zoznam liekov registrovaných v SR v čase schválenia príručky. Pri predpisovaní lieku sa, prosím, riadte aktuálnym kategorizačným zoznamom a dostupnosťou liekov.

**Poznámka:** Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si prečítajte Súhrn charakteristických vlastností jednotlivých liekov s obsahom deferasiroxu.

**Literatúra:** 1. Deferasirox [Súhrn charakteristických vlastností liekov]. 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.