

Důležité informace pro lékaře předepisující přípravek obsahující deferasirox

EDUKAČNÍ MATERIÁLY

Některé z léčivých přípravků obsahujících deferasirox podléhají následnému sledování, což je vyznačeno přítomností symbolu obráceného černého trojúhelníku na balení a textech doprovázejících léčivý přípravek následujícím způsobem:

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeny Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

Tato informace může být také hlášena společnosti, jejíž léčivý přípravek předepisujete:

Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících deferasirox lze nalézt na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese

https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/ a to v části Kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku nebo se lze obrátit na zástupce společnosti, který Vás navštěvuje.

Dříve než přípravek předepíšete, přečtěte si pečlivě souhrn údajů o přípravku (SPC).

Indikace^{1,2}

Chronické přetížení organismu železem po transfuzi

Deferasirox je indikován v léčbě chronického přetížení železem v důsledku opakovaných krevních transfuzí (≥ 7 ml erytrocytární masy/kg/měsíc) u nemocných s beta-talasemií major ve věku 6 a více let.

Deferasirox je také indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem způsobeného transfuzemi krve, kde je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná u následujících skupin pacientů:

- u pediatrických pacientů s beta-talasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným častými transfuzemi krve (≥ 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 do 5 let
- u pediatrických a dospělých pacientů s beta-talasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným málo častými transfuzemi krve (<7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 letu
- u pediatrických a dospělých pacientů s jinými typy anemií ve věku od 2 let

Talasemie nezávislá na podávání krevních transfuzí

Deferasirox je indikován k léčbě chronického přetížení organismu železem u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí ve věku od 10 let v případech, kdy je léčba deferoxaminem kontraindikována nebo nevhodná.

Kontraindikace¹

- Deferasirox je kontraindikován u pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo kteroukoliv pomocnou látku
- Deferasirox je kontraindikován v kombinaci s jinými terapeutickými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena
- Deferasirox je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu (CrCl) < 60 ml/min.

Podání deferasiroxu nebylo studováno u nemocných s poškozením ledvin a je kontraindikováno u nemocných se stanovenou CrCl < 60 ml/min.

Zahájení léčby deferasiroxem

Vyšetření před zahájením terapie

Vyšetření před léčbou^{1,2}

Test	Před léčbou
Sérový feritin	✓
Koncentrace železa v játrech (LIC) ^a	✓
Sérový kreatinin	2 x
CrCl a/nebo cystatin C v plazmě	✓
Proteinurie	✓
Sérové transaminázy (ALT a AST)	✓

Test	Před léčbou
Bilirubin	✓
Alkalická fosfatáza	✓
Vyšetření sluchu	✓
Vyšetření zraku	✓
Tělesná hmotnost, výška a pohlavní vývoj (pediatrickí pacienti)	✓

^a U pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí: Koncentrace železa v játrech (LIC) je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a měla by být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí by se mělo během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.²

Dávkování potahovaných tablet u pacientů s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí

- Doporučená úvodní denní dávka: 14 mg/kg/den tělesné váhy¹
- Dávky >28 mg/kg/den se nedoporučují¹
- Pravidelně monitorujte pacienty¹

Úvodní dávka přípravku deferasirox potahované tablety a úprava dávkování u pacientů s chronickým přetížením železem v důsledku krevních transfuzí¹

ÚVODNÍ léčba	ZVYŠOVÁNÍ DÁVKY k dosažení cílového stavu, kde je to nezbytné ^a	SNÍŽENÍ DÁVKY k zamezení nadměrné chelatace	KONEC LÉČBY jakmile je dosaženo cílového stavu
14 mg/kg/den tělesné váhy (doporučená úvodní dávka) 20 jednotek (~ 100 ml/kg) erytrocytární masy nebo SF >1 000 µg/l	Dávku navyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/den až na dávku 28 mg/kg/den	Dávku snižte o 3,5 až 7 mg/kg/den pokud je SF = 500 –1 000 µg/l nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	SF trvale < 500 µg/l
7 mg/kg/den tělesné váhy < 7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (~ < 2 jednotky/měsíc pro dospělého)	Dávku navyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/den až na dávku 28 mg/kg/den		
21 mg/kg/den tělesné váhy >14 ml/kg/měsíc erytrocytární masy (~ < 4 jednotky/měsíc pro dospělého)	Dávku navyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/den až na dávku 28 mg/kg/den. Zvažte alternativní způsob léčby, pokud není dosaženo uspokojivé léčby při dávkách 28 mg/kg/den	Dávku snižte o 3,5 až 7 mg/kg/den pokud je SF trvale < 2 500 µg/l a má tendenci se dále snižovat nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	
U pacientů již úspěšně léčených deferoxaminem lze stanovit úvodní dávku přípravku potahované tablety jako numerickou třetinu dávky deferoxaminu	Dávku navyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/den, pokud je dávka < 14 mg/kg tělesné hmotnosti a není dosažena dostatečná účinnost	Dávku snižte o 3,5 až 7 mg/kg/den pokud je SF trvale < 2 500 µg/l a má tendenci se dále snižovat nebo pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	

SF [hladina sérového feritinu]; ^a Zvýšení dávky by se mělo uvažovat, pouze pokud pacient léčbu dobře toleruje.

Pediatrická populace s přetížením železem v důsledku krevních transfuzí¹

- Doporučené dávkování pro dětské pacienty ve věku od 2 do 17 let s přetížením železem způsobeným transfuzemi je stejné jako pro dospělé. Při výpočtu dávky je nutné vzít v úvahu změnu tělesné hmotnosti dětských pacientů během růstu.

Je doporučeno každý měsíc monitorovat hladinu sérového feritinu ke sledování odpovědi na léčbu a minimalizaci rizika nadměrné chelatace.

- U dětí s přetížením železem způsobeným transfuzemi mezi 2 a 5 lety věku je expozice nižší než u dospělých. Tato věková skupina může tedy vyžadovat vyšší dávkování, než je nutné u dospělých. Počáteční dávka však musí být stejná jako u dospělých s následnou individuální titrací.

Dávkování potahovaných tablet u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí (NTDT)

- Doporučená úvodní denní dávka: 7 mg/kg/den tělesné hmotnosti¹
- Dávky >14 mg/kg/den se nedoporučují¹
- U pacientů s NTDT se doporučuje jenom jeden cyklus chelatační léčby¹
- Pravidelně monitorujte pacienty¹

Úvodní dávka a úprava dávkování přípravku deferasirox potahované tablety u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí s přetížením organismu železem ²			
ÚVODNÍ léčba ^a	ZVYŠOVÁNÍ DÁVKY k dosažení cílového stavu, kde je to nezbytné ^{a,b}	SNÍŽENÍ DÁVKY k zamezení nadměrné chelatace	KONEC LÉČBY jakmile je dosaženo cílového stavu
7 mg/kg/den	Dávku navyšujte o 3,5 až 7 mg/kg/den až do maximální dávky 14 mg/kg/den	Dávku snižte na 7 mg/kg/den nebo méně. Pečlivě monitorujte renální a hepatální funkce a hladinu feritinu	O znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupná žádná data, a proto se znovuzahájení léčby nedoporučuje.
LIC ≥ 5 mg Fe/g dw nebo SF > 800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g dw nebo SF > 2 000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g dw nebo SF ≤ 2 000 µg/l	Cílový stav LIC < 3 mg Fe/g dw nebo SF < 300 µg/l
dw [suchá hmotnost]; SF [hladina sérového feritinu] ^a U pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí se dávky vyšší než 14 mg/kg/den nedoporučují. U pacientů bez stanovené LIC a s hladinou sérového feritinu ≤ 2 000 µg/l by dávka neměla překročit 7 mg/kg/den. ^b Zvýšení dávky by se mělo uvažovat, pouze pokud nemají parametry LIC a sérový feritin sestupný trend a pacient léčbu dobře toleruje.			

Pediatrickí pacienti s NTDT¹

U pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí by dávka neměla překročit 7 mg/kg/den. Aby se zamezilo nadměrné chelataci, měla by být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu ≤ 800 µg/l hodnocena LIC každé tři měsíce¹

UPOZORNĚNÍ: Data o dětských pacientech s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezena. Proto musí být léčba přípravkem obsahujícím deferasirox pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem. Pro pacienty s NTDT **je doporučen jeden cyklus léčby**. Před zahájením léčby u silně železem přetížených dětí s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí by si měl být lékař vědom skutečnosti, že důsledky dlouhodobé expozice u těchto pacientů nejsou v současné době známy.¹

Zvažte přerušení léčby deferasiroxem,^{1,2} pokud:

Parametr	Podmínky přerušení léčby
Sérový feritin	Hladina sérového feritinu je trvale pod 500 µg/l (u posttransfuzního přetížení železem) nebo pod 300 µg/l (u syndromů talasemie nezávislých na podávání krevních transfuzí)
Sérový kreatinin	Dospělí a děti: po snížení dávky zůstává hladina sérového kreatininu > 33 % nad počáteční hodnotou nebo clearance kreatininu < 90 ml/min – nutno pacienta předat do péče urologovi a zvážit biopsii
Proteinurie	Přetrvávající abnormální hodnoty – pacienta nutno předat do péče nefrologa a zvážit biopsii
Tubulární markery	Abnormální hodnoty tubulárních markerů a/nebo je-li to klinicky indikováno (zvažte také snížení dávky) Pacienta předejte do péče nefrologa a v případě přetrvávajících abnormalit zvažte biopsii
Sérové transaminázy (ALT a AST)	Přetrvávající a progresivní zvýšení jaterních enzymů, které nelze přičítat jiným příčinám
Metabolická acidóza	Rozvoj metabolické acidózy
SJS, TEN nebo jiná vážná kožní reakce (např. DRESS)	Při podezření na vážnou kožní reakci musí být podávání přípravku okamžitě ukončeno a nesmí být znovu zahájeno
Hypersenzitivní reakce	Při výskytu hypersenzitivní reakce: Ukončete podávání přípravku a zahajte vhodnou léčbu. U pacientů, u nichž se objevila hypersenzitivní reakce, nesmí být léčba znovu zahájena vzhledem k riziku anafylaktického šoku
Zrak a sluch	Poruchy během léčby (snížení dávky či přerušení léčby)
Neobjasněná cytopenie	Rozvoj neobjasněné cytopenie

DRESS [poléková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky] TEN [toxická epidermální nekrolýza] SJS [Stevens-Johnson syndrom]

Doporučené sledování pacientů před a v průběhu léčby deferasiroxem:^{1,2}

	Začátek léčby	1. měsíc po zahájení léčby deferasiroxem nebo změně dávky	Měsíčně	Každé 3 měsíce	Ročně
Sérový feritin	✓		✓		
Koncentrace železa v játrech (LIC) ^a	✓			(pouze u pediatrických pacientů jestliže je SF ≤ 800 µg/l)	
Sérový kreatinin	2 x	Týdně (také jednou týdně první měsíc léčby po změně dávky)	✓		
CrCl a/nebo cystatin C v plazmě	✓	Týdně (také jednou týdně první měsíc léčby po změně dávky)	✓		
Proteinurie	✓		✓		
Sérové transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	✓	Každé 2 týdny	✓		
Tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj (pediatrickí pacienti)	✓				u pediatrických pacientů ✓
Vyšetření sluchu/ zraku (včetně fundoskopie)	✓				✓

^a Pro pacienty s NTDT: Měřte přetížení organismu železem pomocí LIC. LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a má být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů se má během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.²

Výsledky testů sérového kreatininu, CrCl, cystatinu C v plazmě, proteinurie, SF a jaterních aminotransferáz, bilirubinu a alkalické fosfatázy je nutno zaznamenávat a pravidelně vyhodnocovat z hlediska vývoje. Výsledky by měly být rovněž uvedeny ve zdravotnické dokumentaci pacienta, spolu s výchozími hodnotami před léčbou pro všechny testy.

Renální bezpečnostní profil

Nálezy z klinických studií

Parametry hodnocené v klinických studiích¹

Do studií s přípravkem obsahující deferasirox byli zařazováni pouze nemocní, kteří měli ve vztahu k věku a pohlaví normální hodnoty sérového kreatininu. Jednotlivé výchozí hodnoty sérového kreatininu před zahájením léčby byly propočítávány jako průměr dvou (u některých pacientů tří) hodnot. Průměrný koeficient variace těchto dvou až tří měření u jednotlivých pacientů byl přibližně 10 %.¹ Tato variace je podkladem pro doporučení měřit sérový kreatinin před zahájením léčby deferasiroxem dvakrát. V průběhu léčby byl sérový kreatinin stanovován měsíčně. Při vzestupu sérového kreatininu byly prováděny níže popsané úpravy dávky.

Výsledky z jednorocního sledování v základních studiích¹

V klinických studiích se zvýšení sérového kreatininu o > 33 % při ≥ 2 po sobě jdoucích měřeních (někdy nad horní hranici normálního rozmezí) vyskytlo asi u 36 % pacientů. Toto zvýšení bylo závislé na dávce. Asi u dvou třetin pacientů se hladiny vrátily pod úroveň 33 % bez úpravy dávkování. U zbývajících třetin zvýšení sérového kreatininu nereagovalo vždy na snížení dávky nebo na ukončení léčby. V některých případech byla po snížení dávky pozorována pouze stabilizace hodnot sérového kreatininu.

Sledování sérového kreatininu a clearance kreatininu (CrCl)¹

Stanovení sérového kreatininu se doporučuje provést před započítím léčby dvakrát. Sérový kreatinin, clearance kreatininu (stanovená Cockcroft-Gaultovou nebo MDRD metodou u dospělých a Schwartzovou metodou u dětí) a/nebo plazmatické hladiny cystatinu C je nutno monitorovat před léčbou, každý týden v prvním měsíci po zahájení léčby nebo po změně dávky deferasiroxu a poté jednou měsíčně.

Metody pro odhad CrCl

Metody pro odhad clearance kreatininu¹

Pro porovnání je uveden krátký přehled metod pro odhad clearance kreatininu u dospělých a dětí užívajících deferasirox.¹

Dospělí

Jakmile je zvolena jedna metoda, neměla by se v průběhu sledování měnit za jinou.

Vzorec Cockcroftův-Gaultův³

Cockcroftův-Gaultův vzorec je běžně užívaný ukazatel pro aktuální clearance kreatininu. Tento vzorec užívá k predikci clearance kreatininu hodnotu kreatininu a pacientovu hmotnost.

Vzorec určuje clearance kreatininu v ml/min.

$$\text{Clearance kreatinu}^* = \frac{(140 - \text{věk}) \times \text{váha kg}}{72^a \times \text{sérový kreatinin (v mg/dl)}}$$

*U žen se získaná hodnota násobí konstantou 0,85.

CKD-EPI rovnice^{3,4}

V běžné praxi a z perspektivy veřejného zdraví bývá upřednostňována v Severní Americe, Evropě a Austrálii CKD-EPI rovnice.

Míra glomerulární filtrace (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/k, 1) - 1,209 \times 0,993^{\text{věk}} \times 1,018 [\text{u žen}] \times 1,159 [\text{u lidí tmavé pleti}]$, kde Scr je sérový kreatinin, k je 0,7 u žen a 0,9 u mužů, α je $-0,329$ u žen a $-0,411$ u mužů, min znamená minimum Scr/k nebo 1, a max znamená maximum Scr/k nebo 1.

Děti

Schwartzův vzorec⁵

$$\text{Clearance kreatinu (ml/min)} = \frac{\text{konstanta}^b \times \text{výška (cm)}}{\text{sérový kreatinin (v mg/dl)}^a}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a Pokud je sérový kreatinin stanoven v mmol/l namísto v mg/dl, měla by konstanta být 815 namísto 72.

^b Konstanta je 0,55 u dětí a dospívajících dívek nebo 0,70 u dospívajících chlapců.

Renální bezpečnostní profil (pokračování)

Deferasirox potahované tablety: Snížení dávky o 7 mg/kg/den, pokud ¹ Dospělí pacienti: Sérový kreatinin > 33% nad průměrnou hodnotou před léčbou a CrCl < LLN (90 ml/min) při dvou po sobě jdoucích návštěvách. Pediatrickí pacienti: Sérový kreatinin buď vzestup nad věkově odpovídající ULN a/nebo pokles CrCl pod LLN (< 90 ml/min) při dvou po sobě jdoucích návštěvách.
Po úpravě dávky, přerušte léčbu, jestliže Sérový kreatinin zůstává > 33 % nad průměrnou hodnotou před léčbou a/nebo CrCl < LLN (< 90 ml/min).
Je-li to klinicky indikováno, monitorujte renální tubulární funkce (např. proteinurie, glykosurie u nediabetiků, nízká hladina sérového draslíku, fosfátů, hořčíku, fosfaturie, aminoacidurie, uráty). Pokud se objeví abnormality v hladinách markerů renální tubulární funkce a/nebo je-li to klinicky indikováno, zvažte snížení dávky nebo přerušení léčby. Renální tubulopatie byla hlášena především u dětí a dospívajících s beta-talasemií léčených deferasiroxem.
Pacienty je nutno předat do péče nefrologovi a případně zvážit biopsii ledvin, pokud při snížení dávky nebo vysazení zůstává sérový kreatinin významně zvýšen a existují-li jiné abnormality (např. proteinurie, Fanconiho syndrom).
Pacienti s předcházejícím onemocněním ledvin a pacienti, kteří užívají léky, které snižují renální funkce, mohou mít větší riziko komplikací. U pacientů, u kterých se vyvine průjem a zvracení, by měla být zajištěna dostatečná hydratace.
Pediatrickí pacienti s talasemií jsou ve větším riziku renální tubulopatie (zejména metabolické acidózy).
Jestliže u pacienta dojde k poruchám chování, mějte na paměti možnost rozvoje hyperamonemické encefalopatie (zejména u dětí), důležité je včasné stanovení hladiny amoniaku.

Jaterní bezpečnostní profil

Stanovení funkce jater

U pacientů léčených deferasiroxem bylo pozorováno zvýšení hodnot jaterních testů.
U pacientů léčených deferasiroxem byly po jeho uvedení na trh hlášeny případy selhání jater, z nichž některé byly fatální.
Většina hlášení jaterního selhání zahrnovala pacienty se závažnými onemocněními, včetně již dříve existující jaterní cirhózy.
Úloha deferasiroxu, jako přispívajícího nebo zhoršujícího faktoru, však nemůže být vyloučena.

Vyšetření funkce jater se doporučuje provést před zahájením léčby, pak jednou za měsíc nebo častěji, je-li klinicky indikováno.
Jestliže přetrvává nebo se zvyšuje hodnota jaterních enzymů, které nemá jinou zjevnou příčinu, přerušte léčbu.

Doporučení v případě poruchy funkce jater

Nedoporučuje se podávat deferasirox pacientům s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída C).

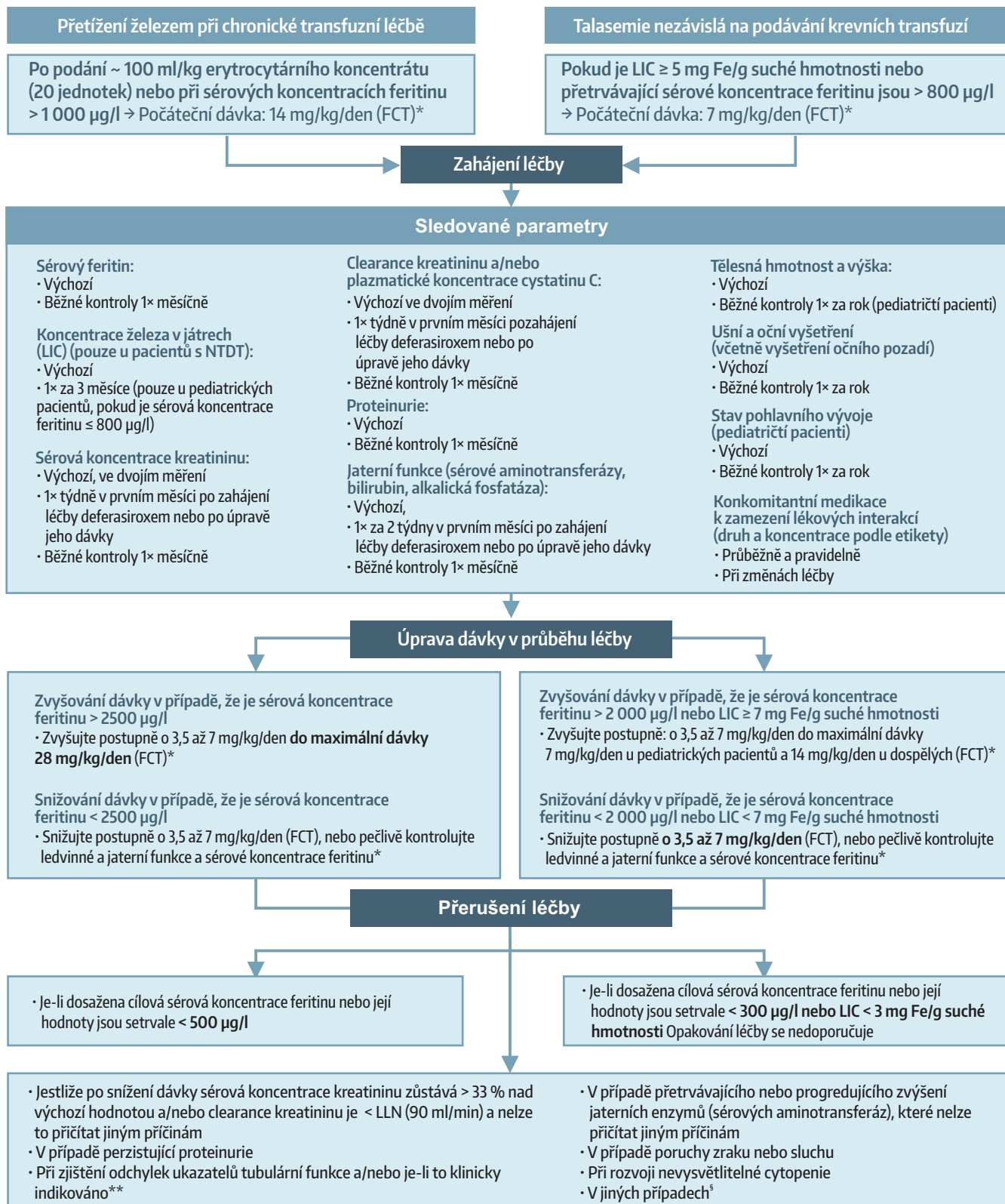
U pacientů se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B)
U těchto pacientů má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 %, deferasirox musí být u těchto pacientů používán opatrně. Jaterní funkce všech pacientů musejí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc.

Zvýšením aminotransferáz až do pětinasobku horní hranice normálu nebyla farmakokinetika deferasiroxu ovlivněna.

Jestliže u pacienta dojde k poruchám chování, mějte na paměti možnost rozvoje hyperamonemické encefalopatie (zejména u dětí), důležité je včasné stanovení hladiny amoniaku.

Referenční seznam činností týkajících se dávkování a sledování biologických parametrů při léčbě deferasiroxem – určeno pro lékaře

Tento dokument je zaměřen na nejdůležitější informace týkající se dávkování přípravku obsahující deferasirox, úpravy dávky a požadavků na sledování biologických parametrů v průběhu léčby. Úplnou informaci najdete v Souhrnu informací o přípravku.



*Další příklady výpočtu dávky nebo její úpravy jsou uvedeny v příslušném Souhrnu údajů o přípravku.

**Lze také zvážit snížení dávky.

§Další informace o úpravě dávky nebo přerušení léčby při odchylkách renálních nebo jaterních funkcí, metabolické acidóze, nežádoucích kožních reakcích a reakcích přecitlivělosti naleznete v příslušném Souhrnu údajů o přípravku.

FCT = potahované tablety; LIC = jaterní koncentrace železa; LLN = spodní limit rozpětí normálních hodnot; NTDT = talasemie nezávislá na podávání krevních transfuzí

Literatura

1. Data on file.
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.

