

TALASEMIE NEZÁVISLÁ NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ (NTDT)

EXJADE® (deferasirox)
Doporučené dávkování
a sledování pacientů
s talasemií nezávislou
na podávání krevních
transfuzí s přetížením
organismu železem

Důležité body obsažené v souhrnu údajů o přípravku EXJADE určeného pacientům s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí s chronickým přetížením organismu železem

- Chelatační léčba by měla být zahájena při známkách přetížení organismu železem (koncentrace železa v játrech LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) nebo stálá koncentrace sérového feritinu >800 $\mu\text{g/l}$). LIC je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a měla by být použita, kdykoli je to možné. Doporučená úvodní denní dávka přípravku EXJADE je 10 mg/kg u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí.
- Jakmile je dosaženo uspokojivé hladiny železa v těle (LIC <3 mg Fe/g suché váhy (dw) nebo SF <300 $\mu\text{g/l}$), léčba by měla být ukončena.
- U všech pacientů by se mělo během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.
- U dětských pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí by dávka neměla překročit 10 mg/kg. U těchto pacientů je nezbytné pečlivé sledování LIC a sérového feritinu, aby se zamezilo nadměrné chelataci: jako doplnění měsíčního vyhodnocení sérového feritinu by měla být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ hodnocena LIC každé tři měsíce.
- Dlouhodobá bezpečnost přípravku deferasiroxu nebyla hodnocena u pediatrických pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí, proto je nutné pečlivé sledování k odhalení nežádoucích účinků.
- O znovuzahájení léčby u pacientů, u nichž došlo k opětovné akumulaci železa po dosažení přijatelné hladiny železa, nejsou dostupná žádná data, a proto není znovuzahájení léčby doporučeno.

DOPORUČENÉ DÁVKOVÁNÍ PŘÍPRAVKU EXJADE U A MONITORACE PACIENTŮ S TALASEMIÍ NEZÁVISLOU NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ S PŘETÍŽENÍM ORGANISMU ŽELEZEM

Indikace přípravku EXJADE

Indikace u talasemie nezávislé na podávání krevních transfuzí

Přípravek EXJADE 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 kontraindikovaná nebo nevhodná.

Přípravek EXJADE je také indikován k léčbě chronického přetížení (nadměrné zátěže) organismu železem způsobené častými transfuzemi krve (>7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) u pacientů s beta-talasemií major ve věku 6 let a starších.

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

- u 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 pacientů s beta-talasemií major s chronickým přetížením železem způsobeným málo častými transfuzemi krve (<7 ml/kg/měsíc erytrocytární masy) ve věku od 2 let,
- u pacientů s jinými typy anemií ve věku od 2 let.

ZAHÁJENÍ LÉČBY PŘÍPRAVKEM EXJADE U PACIENTŮ S TALASEMIÍ NEZÁVISLOU NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ S PŘETÍŽENÍM ORGANISMU ŽELEZEM

Měření koncentrace hladiny sérového feritinu nebo koncentrace železa v játrech před zahájením léčby

Chelatační léčba by měla být zahájena při známkách přetížení organismu železem

koncentrace železa
v játrech LIC ≥ 5 mg Fe/g
suché hmotnosti (dw)
nebo koncentrace
sérového feritinu >800 $\mu\text{g/l}$

Doporučená úvodní denní dávka

10 mg/kg tělesné
hmotnosti

Měření přetížení organismu železem pomocí stanovení koncentrace železa v játrech

Koncentrace železa v játrech (LIC) je preferovaná metoda stanovení přetížení železem a měla by být použita, kdykoli je to možné. U všech pacientů by se mělo během chelatační léčby dbát zvýšené opatrnosti, aby se minimalizovalo riziko nadměrné chelatace.

Jakmile byla dosažena přijatelná hladina železa v organismu (LIC <3 mg Fe/g dw nebo hladina sérového feritinu <300 $\mu\text{g/l}$). Znovuzahájení léčby není doporučeno.

Dávkování přípravku EXJADE u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí s přetížením organismu železem

Úvodní
chelatační léčba
10 mg/kg/den

Měsíční interval
sledování

Zvýšení dávky
k dosažení cílového
stavu, kde je to
nezbytné

Navýšení dávky
o 5 až 10 mg/kg/den
až do 20 mg/kg/den^a

Snížení dávky
k zamezení
nadměrné chelatace

Snížení dávky
na 10 mg/kg/den

Konec léčby
při dosažení
cílového stavu

U pacientů se syndromy talasemie nezávislymi na podávání krevních transfuzí není znovuzahájení léčby doporučeno

LIC ≥ 5 mg Fe/g suché
hmotnosti (dw)
nebo SF (hladina
sérového feritinu)
 $> 800 \mu\text{g/l}$

LIC ≥ 7 mg Fe/g suché
hmotnosti (dw)
nebo SF (hladina
sérového feritinu)
 $> 2000 \mu\text{g/l}$

LIC < 7 mg Fe/g suché
hmotnosti (dw)
nebo SF (hladina
sérového feritinu)
 $\leq 2000 \mu\text{g/l}$

CÍLOVÝ STAV
LIC < 3 mg Fe/g suché
hmotnosti (dw) nebo SF
(hladina sérového feritinu)
 $\leq 300 \mu\text{g/l}$

^aU pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí se dávky vyšší než 20 mg/kg/den nedoporučují

Pediatričtí pacienti s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí

U pacientů ve věku od 10 do 17 let by dávka neměla překročit 10 mg/kg/den. Aby se zamezilo nadměrné chelataci, měla by být u těchto pacientů s hladinou sérového feritinu $\leq 800 \mu\text{g/l}$ hodnocena LIC (koncentrace železa v játrech) každé tři měsíce.

SLEDOVÁNÍ LÉČBY PŘÍPRAVKEM EXJADE PRO OPTIMÁLNÍ VÝSLEDEK

Doporučené sledování v průběhu léčby přípravkem EXJADE

	Začátek léčby	1. měsíc po zahájení léčby	Měsíčně	Každé 3 měsíce	Ročně
Hladina sérového feritinu (SF)	✓		✓		
Koncentrace železa v játrech (LIC)	✓			✓ (Pouze u pediatrických pacientů, jestliže je SF ≤ 800 µg/l)	✓
Sérový kreatinin	2x	Týdně	✓		
Clearance kreatininu		Týdně (nebo sérová hladina cystatinu C)	✓ (nebo sérová hladina cystatinu C)		
Proteinurie			✓		
Sérové transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza	✓	Každé 2 týdny	✓		
Tělesná hmotnost, výška a sexuální vývoj (pediatrickí pacienti)					✓
Vyšetření sluchu a zraku (včetně vyšetření očního pozadí)	✓				✓

Kontraindikace

Přípravek EXJADE je kontraindikován:

- U pacientů s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo kteroukoli následující pomocnou látku: Monohydrát laktosy; Krosповidon typu A; Mikrokrytalickou celulosu; Povidon; Natrium-lauryl-sulfát; Koloidní bezvodý oxid křemičitý; Magnesium-stearát.
- V kombinaci s jinými terapeutickými chelátory železa, protože bezpečnost takových kombinací nebyla stanovena.
- U pacientů s clearance kreatininu <60 ml/min.

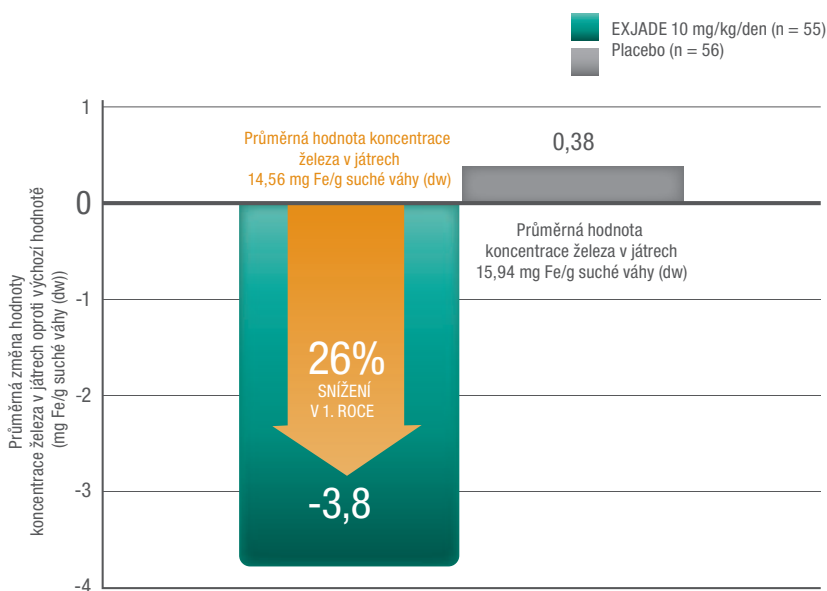
UPOZORNĚNÍ

Data o dětských pacientech s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí jsou velmi omezená. Proto musí být léčba přípravkem EXJADE pečlivě sledována, aby bylo možné zjistit nežádoucí účinky a sledovat zátěž železem u pediatrické populace. Před zahájením léčby přípravkem EXJADE 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.

DŮLEŽITÁ DATA O ÚČINNOSTI PŘÍPRAVKU EXJADE U PACIENTŮ S TALASEMIÍ NEZÁVISLOU NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ

Přípravek EXJADE významně snižuje koncentraci železa v játrech u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí¹

Průměrné hodnoty koncentrace železa v játrech (LIC)¹



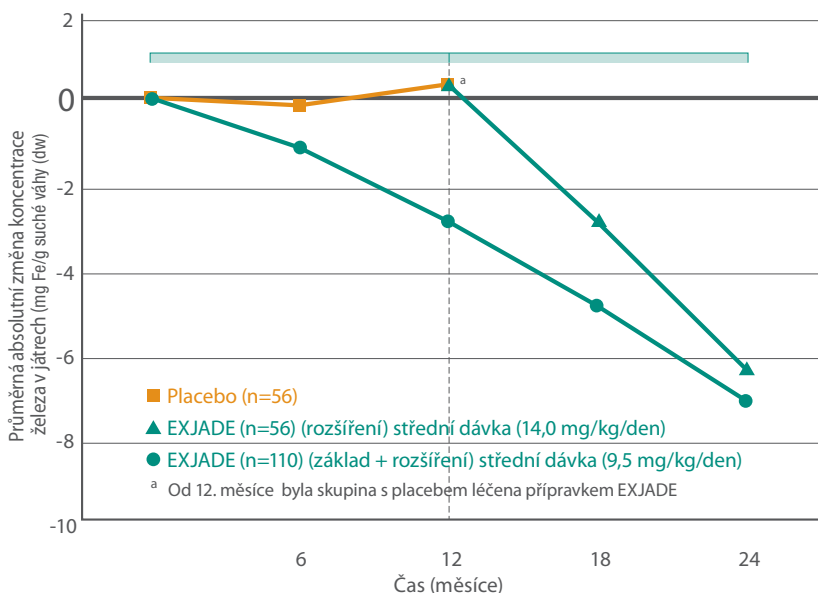
Data ze studie THALASSA, jednoleté, prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 2 se 166 pacienty s beta-talasemií intermedia, alfa-talasemií nebo HbE/beta-talasemií s LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) a nebo SF (hladina sérového feritinu) >300 $\mu\text{g/l}$. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených přípravkem EXJADE 5 mg/kg/den (n = 55) nebo placebem (n = 29) a přípravkem EXJADE 10 mg/kg/den (n = 55) nebo placebem (n = 29).¹

- **Významné snížení koncentrace železa v játrech** — v průměru došlo ke snížení koncentrace železa v játrech o 3,80 mg Fe/g suché hmotnosti u pacientů léčených přípravkem EXJADE s dávkou 10 mg/kg/den) a ke zvýšení o 0,38 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) u pacientů léčených placebem.¹
 - To ukazuje, že se železo se hromadí v játrech rychlostí asi ~ 0,38 mg Fe/g dw za rok¹
- **Hladina sérového feritinu může podhodnocovat přetížení železem u pacientů s talasemií nezávislou na podávání krevních transfuzí** — nicméně může být stále používána jako ukazatel účinnosti²

Literatura: 1. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5):970-977. 2. Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia [letter to the editor]. *Haematologica*. 2008;93(10):1584-1586.

DŮLEŽITÁ DATA O ÚČINNOSTI PŘÍPRAVKU EXJADE U PACIENTŮ S TALASEMIÍ NEZÁVISLOU NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ

Absolutní změny v hodnotách koncentrace železa v játrech (LIC)¹



Data ze studie THALASSA, jednoleté, prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 2 se 166 pacienty s beta-talasií intermedia, alfa-talasií nebo HbE/beta-talasií, kde LIC \geq 5mg Fe/g suché hmotnosti (dw) a nebo SF (hladina sérového feritinu) > 300 μ g/l. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených přípravkem EXJADE 5 mg/kg/den (n=55) nebo placebem (n=29) a přípravkem EXJADE 10 mg/kg/den (n=55) nebo placebem (n=29).

Základní studie s EXJADE

- Signifikantní snížení koncentrace železa v játrech (LIC) – průměrné snížení výchozí hodnoty ve skupině pacientů užívajících přípravek EXJADE (10 mg/kg/den) bylo 3,8 mg Fe/g dw. Jedná se o pokles ve výši desetinásobku vzrůstu hodnoty u skupiny pacientů užívajících placebo (0,38 mg Fe/g dw)²
 - Výsledek je důkazem, že se železo akumuluje v ledvinách rychlostí asi 0,38 mg Fe/g dw za rok.²
- Hladina sérového feritinu může způsobit podhodnocení zatížení železem u pacientů s talasémií nezávislou na podávání krevních transfuzí (NTDT) – v každém případě může být používána jako ukazatel účinnosti³

Literatura: 1. Taher AT, Viprakasit V, Kattamis A, et al. Deferasirox continues to reduce iron overload in non-transfusion-dependent thalassemia: a one-year, open-label extension to a one-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study (THALASSA). Abstract presented at: 54th American Society of Hematologists Annual Meeting and Exposition; December 2012; Atlanta, GA. 2. Taher AT, Porter J, Viprakasit V, et al. Deferasirox reduces iron overload significantly in nontransfusion-dependent thalassemia: 1-year results from a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood*. 2012;120(5):970-977. 3. Taher A, El Rassi F, Isma'eel H, Koussa S, Inati A, Cappellini MD. Correlation of liver iron concentration determined by R2 magnetic resonance imaging with serum ferritin in patients with thalassemia intermedia [letter to the editor]. *Haematologica*. 2008;93(10):1584-1586.



DŮLEŽITÁ DATA O ÚČINNOSTI PŘÍPRAVKU EXJADE U PACIENTŮ S TALASEMIÍ NEZÁVISLOU NA PODÁVÁNÍ KREVNÍCH TRANSFUZÍ

Nejčastější nežádoucí účinky spojené s léčbou¹

Nežádoucí účinek	EXJADE 10 mg/kg/den n = 55 (%)	Placebo n = 28 (%)
Nauzea	4 (7,3)	3 (10,7)
Kožní vyrážka	5 (9,1)	1 (3,6)
Průjem	5 (9,1)	1 (3,6)
Bolest hlavy	1 (1,8)	2 (7,1)
Bolest v nadbřišku	1 (1,8)	0
Bolest břicha	1 (1,8)	0

Jaterní transaminázy a sérový kreatinin

- Více jak dvojnásobné zvýšení hladin jaterních transamináz oproti výchozímu stavu a jejich 5násobné převýšení horního limitu fyziologické hodnoty bylo hlášeno u 1,8 % pacientů léčených přípravkem EXJADE v dávce 10 mg/kg/den.
- U tří pacientů (5,5 %) léčených v kohortě s přípravkem Exjade v dávce 10 mg/kg/den se vyskytlo zvýšení sérového kreatininu o >33 % oproti výchozímu stavu a nad horní hranici normálního rozmezí při dvou po sobě následujících stanoveních.¹

Data ze studie THALASSA, jednoleté, prospektivní, randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studie fáze 2 se 166 pacienty s beta-talasemií intermedia, alfa-talasemií nebo HbE/beta-talasemií s LIC ≥ 5 mg Fe/g suché hmotnosti (dw) a nebo SF (hladina sérového feritinu) >300 $\mu\text{g/l}$. Pacienti byli randomizováni do skupin léčených přípravkem EXJADE 5 mg/kg/den (n = 55) nebo placebem (n = 28) a přípravkem EXJADE 10 mg/kg/den (n = 55) nebo placebem (n = 28).¹

Pacienti se zhoršenou funkcí ledvin

Přípravek EXJADE nebyl studován u pacientů se zhoršenou funkcí ledvin a je kontraindikován u pacientů s clearance kreatininu <60 ml/min.

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

Přípravek EXJADE se nedoporučuje u pacientů s těžkým poškozením funkce jater (Child-Pugh třída C). U pacientů se středně těžkým poškozením funkce jater (Child-Pugh třída B) má být dávka výrazně snížena s následným postupným zvyšováním do výše 50 % a přípravek EXJADE musí být u těchto pacientů používán s opatrností. Jaterní funkce všech pacientů musí být monitorovány před léčbou, každé 2 týdny během prvního měsíce léčby a potom každý měsíc.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.



Novartis s.r.o.
Gemini budova B
Na Pankráci 1724 /129
140 00 Praha 4
tel.: 225 775 111
fax: 225 775 222
www.novartis.com

©Novartis 2014

Únor 2014

CZ1403192331-03/2014