

VODIČ ZA LJEKARE

VAŽNE INFORMACIJE O TERAPIJI LIJEKOM EXJADE▼ (deferasiroks)

▼Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem.

Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija.

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lijek.

Za informacije o načinu prijavljivanja neželjenih reakcija pogledajte odjeljak „Prijavljivanje neželjenih reakcija“ pri kraju ovog dokumenta.

Informacije navedene u ovom vodiču ne zamjenjuju one navedene u sažetku karakteristika lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak karakteristika za lijek Exjade.

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

Liječenje lijekom Exjade povezano je s rizikom od:

- medicinske greške,
- prekomjerne helacije,
- bubrežnih poremećaja (kao što je bubrežna tubulopatija (Fankonijev sindrom), bubrežne insuficijencije i povećanje koncentracije kreatinina u serumu),
- povećanje vrijednosti dobijenih u funkcionalnim testova jetre i isuficijencije jetre.

Pažljivo proučite dostupne formulacije lijeka deferasiroks, doziranje, uslove primjene, tablicu za preračunavanje doze kod prelaska s jedne formulacije lijeka na drugu, kao i preporuke za praćenje pacijenata prije i tokom terapije lijekom deferasiroks.

Kako bi se rizik od prekomjerne helacije sveo na najmanju moguću mjeru i procijenio odgovor pacijenta na terapiju, potrebno je pažljivo pratiti:

- proteinuriju — prije terapije, nakon toga jednom mjesečno
- bubrežnu funkciju — kreatinin u serumu, klirens kreatinina i/ ili cistatin C u plazmi treba pratiti prije terapije, jednom nedjeljno tokom prvog mjeseca nakon početka terapije ili modifikacije terapije lijekom Exjade (uključujući i zamjenu formulacije) i jednom mjesečno poslije toga. Ostale markere tubularne funkcije bubrega treba pratiti po potrebi.
- jetrenu funkciju — provjeriti serumske transaminaze, bilirubin i alkalnu fosfatazu prije uvođenja terapije, svake 2 nedjelje tokom prvog mjeseca terapije, nakon toga mesečno.
- Ispitivanje sluha i vida treba uraditi prije terapije, nakon toga godišnje.
- Tjelesnu masu, visinu i polni razvoj treba uraditi prije terapije, kod pedijatrijskih pacijenata nakon toga jednom godišnje.

Potrebno je dozu prilagođavati terapijskom odgovoru i razmotriti prekid terapije kada se postigne terapijski cilj ili u slučaju kontinuirano visokih vrijednosti serumskog kreatinina ili ukoliko postoji uporan i progresivan rast vrijednosti transaminaza koji se ne može prepisati drugim vrijednostima.

Kod pacijenata sa talasemijskim sindromom koji ne zavise od transfuzija krvi:

- nakon što se postigne zadovoljavajuća koncentracija gvožđa u organizmu liječenje je potrebno prekinuti (ponovno liječenje se ne preporučuje)
- kod pedijatrijske populacije treba pažljivo pratiti koncentraciju gvožđa u jetri i serumskog feritina

Bezbjednost i efikasnost lijeka Exjade kod djece od rođenja do 23 mjeseci još nije utvrđena.

Lijek Exjade je indikovano za terapiju hroničnog preopterećenja gvoždjem koje je nastalo kao posljedica čestih transfuzija krvi, kao i kod talasemije nezavisne od transfuzija krvi.

Preporuke za praćenje pacijenata prije i tokom terapije deferasiroksom

	Početna vrijednost	Prvi mjesec po uvođenju deferasiroksa ili po korekciji doze	Jednom mjesečno	Na svaka 3 mjeseca	Jednom godišnje
SF	✓		✓		
LICa	✓			✓ (samo za pedijatrijske pacijente ako je SF $\leq 800 \mu\text{g/L}$)	
Kreatinin u serumu	2X	Jednom nedjeljno (potrebno je testirati jednom nedjeljno i prvog mjeseca po korekciji doze)	✓		
Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi	✓	Jednom nedjeljno (potrebno je testirati jednom nedjeljno i prvog mjeseca po korekciji doze)	✓		

Proteinurija	✓		✓		
Transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza u serumu	✓	Na svake 2 nedjelje	✓		
Tjelesna masa i visina	✓				✓
Ispitivanje funkcije sluha i vida (uključujući i fundoskopiju)	✓				✓
Polni razvoj (za pedijatrijske pacijente)	✓				✓

^aZa pacijente sa talasemijom nezavisnom od transfuzija (NTDT): Preopterećenost gvoždem se mjeri pomoću vrijednosti LIC. Za pacijente sa NTDT, LIC je preporučeni metod određivanja preopterećenosti gvoždem i treba je koristiti gdje god je dostupna. Potreban je oprez tokom helacijske terapije da se na najmanju mjeru svede rizik od prekomjerne helacije kod svih pacijenata.

Rezultate određivanja kreatinina u serumu, CrCl, cistatina C u plazmi, proteinurije, SF, transaminaza u jetri, bilirubina i alkalne fosfataze treba bilježiti i redovno procjenjivati njihov trend. Ove rezultate treba upisati i u medicinsku dokumentaciju pacijenta, uz početne vrijednosti svih testova prije uvođenja terapije.

Poređenje doza između Exjade film tableta i Exjade disperzibilne tablete

U Crnoj Gori dostupne su dvije formulacije deferasiroksa:

- Exjade film tablete, u jačinama: 180 mg i 360 mg
- Exjade, disperzibilne tablete, u jačinama: 250 mg i 500 mg

Obje formulacije sadrže istu aktivnu supstancu (deferasiroks).

Exjade film tablete imaju viši nivo biološke raspoloživosti od disperzibilnih tableta

Formulacije se razlikuju po obliku i/ili boji i/ili veličini i/ili pakovanju

Kada pacijent prelazi sa disperzibilnih tableta na film tablete deferasiroksa, mora se primijeniti drugačije doziranje i način primjene.

Važne razlike između Exjade film tableta i disperzibilnih tableta

Exjade film tablete	Exjade disperzibilne tablete
Jačina: 180 mg 360 mg (ovalne tablete plave boje)	Jačina: 250 mg 500 mg (okrugle tablete bijele do svijetložute boje)
Mogu se uzimati na prazan stomak ili uz lak obrok. Tableta se mora progutati cijela sa malo vode. Za pacijente koji nisu u stanju da progutaju cijelu tabletu, Exjade film tableta se može izmrviti i onda cijela doza lijeka posuti po mekoj hrani (npr. jogurt, sos od jabuka)	Mora se uzimati na prazan stomak najmanje 30 minuta prije obroka. Tablete treba da se rastvore u vodi, soku od pomorandže, ili soku od jabuka. Tablete za oralnu suspenziju se ne smiju žvakati, niti cijele gutati.
Ne sadrže laktozu	Sadrže laktozu



Na slici nijesu prikazane prave veličine tableta.

Poređenje doza između Exjade film tableta i Exjade disperzibilne tablete

Prelazak sa disperzibilnih tableta na film tablete

- Doza film tableta treba da bude 30% niža od doze disperzibilnih tableta, zaokruženo do najbliže cijele film tablete.

Da bi se izbjegle greške u doziranju, važno je da se na receptu navede vrsta formulacije (disperzibilna tableta ili film tableta) i izračunata dnevna doza sa jačinom film tableta ili disperzibilnih tableta.

Budući da su sada dostupne formulacije deferasiroksa u film tabletama, očekuje se da u Crnoj Gori u skoroj budućnosti više neće biti dostupne disperzibilne tablete.

Poređenje doza između Exjade film tableta i disperzibilne tablete

Exjade film tablete	Exjade disperzibilne tablete
Raspon doza: 7-28 mg/kg/dan; izračunato i zaokruženo do najbliže jačine cijele tablete	Raspon doza: 10-40 mg/kg/dan; izračunato i zaokruženo do najbliže jačine cijele tablete
Podešavanje doze: povećavanje/ smanjivanje za po 3,5-7 mg/kg/dan	Podešavanje doze: povećavanje/ smanjivanje za po 5-10 mg/kg/dan
Terapijski raspon doza: 7 mg/kg/dan 14 mg/kg/dan (maksimalna preporučena doza za pacijente sa NTDT) 21 mg/kg/dan 28 mg/kg/dan (maksimalna preporučena doza za preopterećenost gvožđem zbog transfuzija)	Terapijski raspon doza: 10 mg/kg/dan 20 mg/kg/dan (maksimalna preporučena doza za pacijente sa NTDT) 30 mg/kg/dan 40 mg/kg/dan (maksimalna preporučena doza za preopterećenost gvožđem zbog transfuzije)
Primjer izračunate dnevne doze za pacijenta od 50 kg koji ima preopterećenost gvožđem zbog transfuzija i koji prima 21 mg/kg/dan: $21 \text{ mg/kg/dan} \times 50 \text{ kg} = 1050 \text{ mg/dan}$ Tri (3) tablete od po 360 mg	Primjer izračunate dnevne doze za pacijenta od 50 kg koji ima preopterećenost gvožđem zbog transfuzija i koji prima 30 mg/kg/dan: $30 \text{ mg/kg/dan} \times 50 \text{ kg} = 1500 \text{ mg/dan}$ Tri (3) tablete od po 500 mg

Doziranje Exjade film tableta za pacijente sa hroničnom opterećenošću gvoždem zbog čestih transfuzija

- Preporučena inicijalna doza: 14 mg/kg tjelesne mase/dan,
- Doze >28 mg/kg/dan se ne preporučuju
- Redovno pratite svoje pacijente

Početna doza Exjade film tableta i prilagođavanje doze kod pacijenata sa hroničnom preopterećenošću gvoždem zbog transfuzija

ZAPOČNITE terapiju	POVEĆAJTE DOZU da postignete ciljnu SF kada je to neophodno ^a	SMANJITE DOZU da izbjegnute prekomjernu helaciju	PREKID razmotrite prekid čim postignete ciljnu vrijednost SF
14 mg/kg tjelesne mase na dan (preporučena početna doza) 20 jedinica (~100 ml/kg) koncentrovanih eritrocita ili SF >1000 µg/L	Povećavati za po 3,5 do 7 mg/kg/dan	Smanjivati dozu za po 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF=500-1000 µg/L, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu	
7 mg/kg tjelesne mase na dan <7 ml/kg/mjesečno koncentrovanih eritrocita (~ <2 jedinice/mjesečno za odrasle)	Povećavati za po 3,5 do 7 mg/kg/dan		SF dosljedno <500 µg/L

<p>21 mg/kg tjelesne mase na dan >14 ml/kg/mjesečno koncentrovanih eritrocita (~ >4 jedinice/mjesečno za odrasle</p>	<p>Povećavati za po 3,5 do 7 mg/kg/dan Razmotriti alternativne terapijske opcije ako se uspješna kontrola ne može postići sa dozama od >28 mg/kg/dan</p>	<p>Smanjivati dozu za po 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF stalno <2500 µg/L i pokazuje trend pada tokom vremena, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu</p>	<p>SF dosljedno <500 µg/L</p>
<p>Pacijenti koji su već dobro kontrolisani na terapiji deferoksamonom Može se razmotriti početna doza Exjade film tableta koja je numerički jedna trećina doze deferoksamina</p>	<p>Povećavati za po 3,5 do 7 mg/kg/dan ako je doza <14 mg/kg tjelesne mase, a dovoljna efikasnost se ne postiže</p>	<p>Smanjivati dozu za po 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF stalno <2500 µg/L i pokazuje trend pada tokom vremena, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu</p>	

SF, feritin u serumu;

^aUz to, povećanje doze dolazi u obzir samo ako pacijent dobro podnosi lijek.

Pedijatrijski pacijenti preopterećeni gvožđem zbog čestih transfuzija

- Preporuke za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 17 godina sa preopterećenjem gvožđem zbog čestih transfuzija iste su kao za odrasle
- Preporučuje se da se feritin u serumu kontroliše jednom mjesečno da bi se procijenio odgovor pacijenta na terapiju i da bi se na najmanju mjeru sveo rizik od prekomjerne helacije
- Kada se izračunava doza moraju se uzeti u obzir promjene u težini pedijatrijskih pacijenata tokom vremena
- Kod djece uzrasta između 2 i 5 godina sa preopterećenjem gvožđem zbog čestih transfuzija izloženost je manja nego kod odraslih. Stoga za ovu starosnu grupu mogu da budu potrebne veće doze od onih koje su neophodne kod odraslih. Međutim, inicijalna doza treba da bude ista kao kod odraslih, poslije čega slijedi individualna titracija.

Doziranje Exjade film tableta kod pacijenata sa talasemijom nezavisnom od transfuzije (NTDT)

- Preporučena inicijalna doza: 7 mg/kg tjelesne mase /dan
- Doze >14 mg/kg/dan se ne preporučuju
- Kod pacijenata sa NTDT se preporučuje samo jedna kura terapije lijekom Exjade
- Redovno pratite svoje pacijente

Početna doza Exjade® film tableta i korekcija doze kod pacijenata sa talasemijom nezavisnom od transfuzija

ZAPOČNITE terapiju ^a	POVEĆAVAJTE DOZU da postignete ciljni SF kada je to neophodno ^{a,b}	SMANJUJTE DOZU da izbjegnute prekomjernu helaciju	PREKINITE terapiju čim postignete ciljnu vrijednost SF
7 mg/kg tjelesne mase na dan	Povećavati za po 3,5 do 7 mg/kg/dan	Smanjivati dozu do 7 mg/kg/dan ili još niže, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu	Nema raspoloživih podataka o ponovnoj terapiji pacijenata kod kojih je došlo do ponovne akumulacije gvožđa pošto je prethodno postignut zadovoljavajući nivo gvožđa u tijelu, pa se stoga ponovna terapija ne može preporučiti.
LIC \geq 5 mg Fe/g st ILI SF dosljedno $>800 \mu\text{g/L}$	LIC \geq 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosljedno $>2000 \mu\text{g/L}$	LIC \geq 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosljedno $>2000 \mu\text{g/L}$	CILJ LIC $<$ 3 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosljedno $<300 \mu\text{g/L}$

LIC– koncentracija gvožđa u jetri, SF – feritin u serumu

^aKod pacijenata sa NTDT ne preporučuju se doze preko 14 mg/kg/dan. Kod pacijenata kod kojih LIC nije procjenjivana, a vrijednost SF je $\leq 2000 \mu\text{g/L}$, doza ne smije da pređe 7 mg/kg/dan.

^bDodatno, povećanje doze dolazi u obzir samo ako pacijent dobro podnosi lijek.

Pedijatrijski pacijenti sa NTDT

Kod pedijatrijskih pacijenata doza ne smije da pređe 7 mg/kg/dan. LIC treba kontrolisati na svaka 3 mjeseca kada je SF $\leq 800 \mu\text{g/L}$ da bi se izbjegla prekomjerna helacija.

UPOZORENJE: Podaci o djeci sa NTDT su veoma ograničeni. Zbog toga u pedijatrijskoj populaciji terapiju deferasirom treba pažljivo nadzirati da bi se uočila neželjena dejstva i pratila opterećenost gvožđem. Za pacijente sa NTDT predlaže se samo jedan ciklus liječenja. Uz to, pre primjene deferasiroksa kod djece sa NTDT i velikim opterećenjem gvožđem ljekar treba da zna da u ovom trenutku nije poznato kakve su posljedice dugoročnog izlaganja ovih pacijenata.

Doziranje Exjade disperzibilnih tableta kod pacijenata sa hroničnom preopterećenošću gvoždem zbog čestih transfuzija

- Preporučena inicijalna doza: 20 mg/kg tjelesne mase /dan
- Doze >40 mg/kg/dan se ne preporučuju
- Redovno pratite svoje pacijente

Početna doza Exjade disperzibilna tableta za oralnu suspenziju i prilagođavanje doze kod pacijenata sa hroničnom preopterećenošću gvoždem zbog transfuzija

ZAPOČNITE terapiju	POVEĆAVAJTE DOZU da postignete ciljnu SF kada je to neophodno ^a	SMANJUJTE DOZU da izbjegnute prekomjernu helaciju	PREKID razmotrite prekid čim postignete ciljnu vrijednost SF
20 mg/kg tjelesne mase na dan (preporučena početna doza) 20 jedinica (~100 ml/kg) koncentrovanih eritrocita ili SF >1000 µg/L	Povećavati za po 5 do 10 mg/kg/dan	Smanjivati dozu za po 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF=500-1000 µg/L, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu	SF dosljedno <500 µg/L
10 mg/kg tjelesne mase na dan <7 ml/kg/mjesečno (~ <2 jedinica / mjesečno za odrasle)	Povećavati za po 5 do 10 mg/kg/dan		

<p>30 mg/kg tjelesne mase na dan >14 ml/kg/mjesečno koncentrovanih eritrocita (~ >4 jedinice/ mjesečno za odrasle</p>	<p>Povećavati za po 5 do 10 mg/kg/dan Razmotriti alternativne terapijske opcije ako se uspješna kontrola ne može postići sa dozama od >40 mg/kg/dan</p>	<p>Smanjivati dozu za po 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF stalno <2500 µg/L i pokazuje trend pada tokom vremena, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu</p>	<p>SF dosljedno <500 µg/L</p>
<p>Pacijenti koji su već dobro kontrolisani na terapiji deferoksaminom Može se razmotriti početna doza Exjade disperzibilnih tableta koja je numerički polovina doze deferoksamina</p>	<p>Povećavati za po 5 do 10 mg/kg/dan ako je doza <20 mg/kg tjelesne mase, a dovoljna efikasnost se ne postiže</p>	<p>Smanjivati dozu za po 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF stalno <2500 µg/L i pokazuje trend pada tokom vremena, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu</p>	

SF, feritin u serumu;

^aDodatno, povećanje doze dolazi u obzir samo ako pacijent dobro podnosi lijek.

Pedijatrijski pacijenti preopterećeni gvožđem zbog čestih transfuzija

- Preporuke za doziranje kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 2 do 17 godina sa preopterećenjem gvožđem zbog čestih transfuzija iste su kao za odrasle
- Preporučuje se da se feritin u serumu kontroliše jednom mjesečno da bi se procijenio odgovor pacijenta na terapiju i da bi se na najmanju mjeru sveo rizik od prekomjerne helacije
- Kada se izračunava doza moraju se uzeti u obzir promjene u težini pedijatrijskih pacijenata tokom vremena
- Kod djece uzrasta između 2 i 5 godina sa preopterećenjem gvožđem zbog čestih transfuzija izloženost je manja nego kod odraslih. Stoga za ovu starosnu grupu mogu da budu potrebne veće doze od onih koje su neophodne kod odraslih. Međutim, inicijalna doza treba da bude ista kao kod odraslih, poslije čega slijedi individualna titracija.

Doziranje Exjade disperzibilne tablete kod pacijenata sa talasemijom nezavisnom od transfuzija (NTDT)

- Preporučena inicijalna doza: 10 mg/kg tjelesne mase /dan
- Doze >20 mg/kg/dan se ne preporučuju
- Kod pacijenata sa NTDT se preporučuje samo jedna kura terapije lijekom Exjade
- Redovno pratite svoje pacijente

Početna doza Exjade film tableta i prilagođavanje doze kod pacijenata sa talasemijom nezavisnom od transfuzija¹

ZAPOČNITE terapiju ^a	POVEĆAVAJTE DOZU da postignete ciljni SF kada je to neophodno ^{a,b}	SMANJUJTE DOZU da izbjegnute prekomjernu helaciju	PREKINITE terapiju čim postignete ciljnu vrijednost SF
10 mg/kg tjelesne mase na dan	Povećavati za po 5 do 10 mg/kg/ dan	Smanjivati dozu do 10 mg/kg/ dan ili još niže, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu	Ponovna terapija ne preporučuje za pacijente sa NTDT.
LIC ≥ 5 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosljedno >800 µg/L	LIC ≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosljedno >2000 µg/L	LIC ≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosljedno >2000 µg/L	CILJ LIC < 3 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosljedno <300 µg/L

^aKod pacijenata sa NTDT ne preporučuju se doze preko 20 mg/kg/dan. Kod pacijenata kod kojih LIC nije procjenjivana, a vrijednost SF je ≤2000 µg/L, doza ne smije da pređe 10 mg/kg/dan.

^bDodatno, povećanje doze dolazi u obzir samo ako pacijent dobro podnosi lijek.

Pedijatrijski pacijenti sa NTDT

Kod pedijatrijskih pacijenata doza ne smije da pređe 10 mg/kg/dan. LIC treba kontrolisati na svaka 3 mjeseca kada je SF ≤800 µg/L da bi se izbjegla prekomerna helacija.

UPOZORENJE: Podaci o djeci sa NTDT su veoma ograničeni. Zbog toga u pedijatrijskoj populaciji treba pažljivo nadzirati terapiju deferasiroksom da bi se uočila neželjena dejstva i pratila opterećenost gvožđem. Za pacijente sa NTDT predlaže se samo jedna kura liječenja. Uz to, prije primjene deferasiroksa kod djece sa NTDT i velikim opterećenjem gvožđem lječkar treba da zna da u ovom trenutku nije poznato kakve su posljedice dugoročnog izlaganja ovih pacijenata.

Razmatranja za prekid terapije deferasirom

Aspekti	Uslovi za privremeni ili trajni prekid
SF	Dosljedno <500 g/L (kod preopterećenosti gvoždem zbog transfuzija) ili <300 g/L (kod sindroma NTDT)
Kreatinin u serumu/ klirens kreatinina	Kod odraslih i kod djece: po smanjenju doze, kada nivo kreatinina u serumu ostaje >33% iznad početnog i/ili je CrCl <DGN (90 ml/min)—pacijenta uputiti i specijalisti nefrologu i razmisliti o primjeni biopsije*
Proteinurija	Perzistentna abnormalnost - pacijenta uputiti i specijalisti nefrologu i razmisliti o primjeni biopsije*
Tubularni markeri	Abnormalnosti u nivou tubularnih markera i/ili ako je klinički indikovano – pacijenta uputiti i specijalisti nefrologu i razmisliti o primjeni biopsije* (razmisliti i o smanjivanju doze)
Transaminaze u serumu (ALT i AST)	Perzistentni i progresivni porast vrijednosti enzima jetre koji se ne može pripisati drugim uzrocima
Metabolička acidoza	Razvoj metaboličke acidoze
SJS, TEN, DRESS, i svi drugi SCAR	Sumnja na tešku kutanu neželjenu reakciju (SCAR): prekinuti primjenu odmah, i ne uvoditi ponovo
Reakcije preosjetljivosti (npr. anafilaksa, angioedem)	Pojava reakcije: prekinuti terapiju i uvesti odgovarajuće medicinske intervencije. Ne smije se ponovo uvoditi kod pacijenata koji su imali reakciju preosjetljivosti zbog rizika od anafilaktičkog šoka.
Vid i sluh	Poremećaji vida ili sluha (dolazi u obzir smanjenje doze)
Neobjašnjena citopenija	Razvoj neobjašnjive citopenije

DRESS - reakcija na lijek sa eozinofilijom i sistematskim simptomima; DDN - donja granica normale; SCAR – teška kutana neželjena reakcija; SJS – Stevens-Johnson-ov sindrom; TEN – toksična epidermalna nekroliza.

*Pacijente treba uputiti kod nefrologa i razmotriti dodatna specijalistička ispitivanja (poput biopsije bubrega), ukoliko se uprkos smanjenju doze ili prekidu terapije pojavi sljedeće:

- koncentracija kreatinina u serumu ostaje značajno povećana i
- trajan poremećaj drugog markera bubrežne funkcije (npr. proteinurija, Fankoni-jev sindrom).

Profil bubrežne bezbjednosti

Praćenje bubrežne funkcije i šta treba preduzeti

Tokom kliničkih studija, povećanje koncentracije kreatinina u serumu za > 33% u ≥ 2 uzastopna slučaja, ponekad iznad gornje granice normalnih vrijednosti, javio se kod oko 36% pacijenata. Ovi porasti su bili dozno zavisni. Kod oko dvije trećine pacijenata povišene koncentracije kreatinina u serumu su se vratile na nivo ispod 33%, bez prilagođavanja doze. Kod preostale trećine pacijenata povećane koncentracije kreatinina u serumu nisu imale promjenu smanjenjem doze ili obustavom lijeka. U nekim slučajevima, samo stabilizacija koncentracija kreatinina u serumu je uočena nakon smanjenja doze.

Preporučuje se procjena kreatinina u serumu **dva puta prije započinjanja** terapije. **Kreatinin u serumu, klirens kreatinina** (procijenjen prema *Cockcroft-Gault*-u ili MDRD formuli kod odraslih i *Schwartz*-ovoj formuli kod djece) i/ili koncentracija cistatina C u plazmi **treba pratiti prije terapije, jednom nedjeljno tokom prvog mjeseca nakon početka terapije ili modifikacije terapije lijekom Exjade (uključujući i zamjenu formulacije) i jednom mjesečno poslije toga.**

Exjade (deferasiroks) film tablete: smanjiti dozu za 7 mg/kg/dan, ako je Exjade (deferasiroks) disperzibilne tablete : smanjiti dozu za 10 mg/kg/dan, ako se

- kod odraslih pacijenata: kreatinin u serumu >33% iznad preterapijskog prosjeka i klirens kreatinina <DGN (90 ml/min) zabilježe tokom dvije uzastopne posjete i ne mogu se povezati sa drugim uzrocima.
- kod pedijatrijskih bolesnika: kreatinin u serumu iznad GGN-a koji odgovara uzrastu i/ili ako klirens kreatinina padne <DGN (<90 ml/min) na dvije uzastopne posjete i ne mogu se povezati sa drugim uzrocima.

Obustaviti terapiju ako nakon smanjenja doze

- kreatinin u serumu ostane >33% iznad preterapijskog prosjeka, i/ili
- klirens kreatinina opadne <DGN (<90 ml/min)

Pacijente bi trebalo uputiti kod nefrologa i razmotriti dodatna specijalistička ispitivanja (poput biopsije bubrega), ukoliko se uprkos smanjenju doze ili prekidu terapije pojavi sljedeće:

- koncentracija kreatinina u serumu ostaje značajno povećana i
- trajan poremećaj drugog markera bubrežne funkcije (npr. proteinurija, Fankonijev sindrom).

Metode za procjenu klirensa kreatinina

Da se podsjetite, ovdje dajemo kratak pregled metoda za procjenu klirensa kreatinina kod odraslih i djece kada se propisuje deferasiroks.

Odrasli

Kada se jednom odabere metod, dalje ne treba da mijenjate formulu.

Cockcroft-Gault-va formula

Cockcroft-Gault-ova formula koristi mjerenja kreatinina u serumu i tjelesnu masu pacijenta da predvidi klirens kreatinina.

Ova formula daje vrijednost klirensa kreatinina izraženu u ml/min.

$$\text{Klirens kreatinina} = \frac{(140 - \text{godine starosti}) \times \text{težina (kg)}}{72^a \times \text{kreatinin u serumu (mg/100 ml)}}$$

Kod žena, klirens kreatinina se množi sa 0,85

Formula CKD-EPI⁵

U Sjevernoj Americi, Evropi i Australiji opšta praksa i javno zdravlje daju prednost formuli CKD-EPI i koriste je kao komparator za nove formule na svim lokacijama.

Brzina glomerularne filtracije (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Starost}} \times 1,018$ [ako je žena] $\times 1,159$ [ako je crne rase], gdje je Scr vrijednost kreatinina u serumu, κ je 0,7 za žene, a 0,9 za muškarce, α je $-0,329$ za žene, a $-0,411$ za muškarce, min pokazuje minimum Scr/ κ ili 1, a max pokazuje maksimum Scr/ κ ili 1.

Pedijatrijska formula

Schwartz-ova formula

$$\text{Klirens kreatinina (ml/min)} = \frac{\text{konstanta}^b \times \text{visina (cm)}}{\text{Kreatinin u serumu (mg/dl)}}$$

SCr treba mjeriti Jaffé metodom

CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) –, Epidemiološka saradnja na pitanjima hronične bolesti bubrega.

^aAko se vrijednost kreatinina u serumu izražava u mmol/l umjesto u mg/dl, ova konstanta treba da bude 815 umjesto 72.

^bOva konstanta iznosi 0,55 kod djece i adolescentkinja, a 0,70 kod adolescenata.

Profil hepatičke bezbjednosti

Preporuke u slučaju insificijencije jetre

Zabilježeno je povećanje vrijednosti dobijenih u funkcionalnim testovima jetre kod pacijenata na terapiji deferasiroksom.

- Preporučljivo je da se serumske transaminaze, bilirubin i alkalna fosfataza provjere prije uvođenja terapije, na svake dvije nedjelje tokom prvog mjeseca i na dalje jednom mjesečno.
- Terapija lijekom Exjade se mora obustaviti ukoliko postoji uporan i progresivan rast vrijednosti transaminaza u serumu koji se ne može pripisati drugim uzrocima. Kada se definitivno utvrdi uzrok poremećaja vrijednosti testova funkcije jetre ili kada se iste vrate na normalni nivo, uz oprez se može razmotriti ponovno započinjanje terapije sa manjim dozama lijeka koje se mogu postepeno povećavati.
- Lijek Exjade se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C).
- Kod pacijenata sa umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa B) doza treba da bude značajno smanjena sa naknadnim postepenim povećanjem doze do 50 %. Lijek Exjade se mora oprezno primjenjivati kod ovih pacijenata.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjena dejstva ovog lijeka.

Molimo Vas da svaku sumnju na neželjena dejstva lijeka prijavite:

Institutu za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED)

- pomoću Obrasca za prijavu neželjenog dejstva lijeka ili preko forme za online prijavu koju možete pronaći na web stranici www.cinmed.me u dijelu Farmakovigilanca/Kako prijaviti neželjeno dejstvo lijeka.

Popunjen obrazac za prijavu moguće je poslati:

- Poštom (ili lično) na adresu: Institut za ljekove i medicinska sredstva Crne Gore, Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
- Telefonom: +382 (20) 310 280, +382 (20) 310 281, +382 (20) 310 580
- Faksom: +382 (20) 310 581
- Elektronskom poštom na adresu: nezeljenadejstva@cinmed.me

Dodatno, sumnju na neželjena dejstva možete da prijavite i nosiocu dozvole za lijek Exjade u Crnoj Gori (odgovornoj osobi za farmakovigilancu ili strucnim saradnicima):

Novartis Pharma Services AG, dio stranog društva, Podgorica

Ul. Svetlane Kane Radević br. 3, Podgorica

- fax. +382 20 244 045

- e-mail: montenegro.drugsafety@novartis.com

- online preko globalne internet stranice www.report.novartis.com

Za detaljne informacije, pogledajte Sažetak karakteristika lijeka (SmPC).

Dodatni primjerci materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primjercima ovog edukativnog materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lijek Exjade, kompaniji Novartis, Novartis Pharma Services AG dio stranog društva, Podgorica Ul. Svetlane Kane Radević br. 3 81000 Podgorica, Crna Gora Tel: +382 20 244 045

.....

Edukativni materijal za lijek Exjade dostupan je u elektronskoj formi i na sajtu CiNMED-a, u okviru podnaslova farmakovigilanca, mjere minimizacije rizika: <https://cinmed.me/farmakovigilanca/mjere-minimizacije-rizika/>

Literatura:

1. EXJADE® disperzibilne tablete [Sažetak karakteristika lijeka, datum revizije teksta Septembar 2021.
2. EXJADE® film tablete [Sažetak karakteristika lijeka, datum revizije teksta Maj, 2023.
3. Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
4. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785-795.
5. 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.
6. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *PediatrClin North Am*. 1987;34(3):571-590.



Novartis Pharma Services AG
dio stranog društva, Podgorica
Ul. Svetlane Kane Radević br. 3
81000 Podgorica, Crna Gora
Tel/fax: +382 20 244 045

EXJ_PhB_MNE/01_02/24