

Važne informacije o liječenju deferasirom

Indikacije^{1,2}

Kronično preopterećenje željezom zbog transfuzije

Deferasiroks je indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog čestih transfuzija krvi (≥ 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u bolesnika s beta-talasemijom major u dobi od 6 godina i starijih.

Deferasiroks je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom zbog transfuzija krvi kada je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća u sljedećim skupinama bolesnika:

- pedijatrijski bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog učestalih transfuzija krvi (≥ 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 do 5 godina
- pedijatrijski i odrasli bolesnici s beta-talasemijom major i preopterećenjem željezom zbog neučestalih transfuzija krvi (< 7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita) u dobi od 2 godine i stariji
- pedijatrijski i odrasli bolesnici s drugim vrstama anemija u dobi od 2 godine i stariji

Talasemija neovisna o transfuziji

Deferasiroks je također indiciran za liječenje kroničnog preopterećenja željezom koje zahtijeva terapiju kelatorima željeza kad je terapija deferoksaminom kontraindicirana ili neodgovarajuća za bolesnike u dobi od 10 godina i starije sa sindromima talasemije neovisnim o transfuziji.

Kontraindikacije^{1,2}

- Deferasiroks je kontraindiciran u bolesnika s preosjetljivošću na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari
- Deferasiroks je kontraindiciran za primjenu u kombinaciji s drugim terapijama kelacije željeza jer sigurnost tih kombinacija nije ustanovljena
- Deferasiroks je kontraindiciran u bolesnika s procijenjenim klirensom kreatinina < 60 ml/min
 - Deferasiroks nije bio ispitivan u bolesnika s oštećenjem bubrega i kontraindiciran je u bolesnika s procijenjenim klirensom kreatinina < 60 ml/min

Početak liječenja deferasiroksom

Prije početka terapije

Mjerenja prije liječenja ^{1,2}	
Pretraga	Prije liječenja
SF	✓
LIC ^a	✓
Serumski kreatinin	2x
CrCl i/ili cistatin C u plazmi	✓
Proteinurija	✓
Serumske transaminaze (ALT i AST)	✓
Bilirubin	✓
Alkalna fosfataza	✓
Testiranje sluha	✓
Oftalmološko testiranje	✓
Težina, visina i spolni razvoj (pedijatrijski bolesnici)	✓

ALT, alanin aminotferaza; AST, aspartat aminotferaza; CrCl, klirens kreatinina; LIC, koncentracija željeza u jetri; SF, serumski feritin.

^aZa bolesnike s talasemijom neovisnom o transfuziji (TNT): izmjerite preopterećenje željezom pomoću LIC-a. Za bolesnike s TNTom LIC je preferirana metoda utvrđivanja preopterećenja željezom i treba se koristiti kad god je dostupna. Potreban je oprez tijekom terapije kelacije kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru kod svih bolesnika.²

Usporedbe doze između Exjade® filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju

Postoje dvije formulacije deferasiroksa: Exjade filmom obložene tablete i Exjade tablete za oralnu suspenziju, koje su dostupne u tri jačine


- Filmom obložene tablete: 90 mg, 180 mg i 360 mg
- Tablete za oralnu suspenziju: 125 mg, 250 mg i 500 mg

Obje formulacije imaju isti djelatnu tvar (deferasiroks).

- Exjade filmom obložene tablete su formulacija s prilagođenom jačinom deferasiroksa, s višom bioraspoloživostu od tableta za oralnu suspenziju
- Obje formulacije razlikuju se po obliku, boji i veličini tablete te pakiranju

Kada bolesnici prelaze s tableta za oralnu suspenziju na filmom obložene tablete deferasiroksa mora se primjenjivati drugačije doziranje i način primjene.

Važne razlike između Exjade filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju

Exjade filmom obložene tablete	Exjade tablete za oralnu suspenziju
Jačine: 90 mg, 180 mg, 360 mg (ovalne, plave tablete)	Jačine: 125 mg, 250 mg, 500 mg (okrugle, bijele tablete)
Mogu se uzimati na prazan želudac ili uz lagani obrok Tablete se mogu progutati cijele uz malo vode. Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele tablete, Exjade filmom obložene tablete mogu se zdrobiti i uzeti tako da ih se pospe po mekoj hrani (npr. jogurtu ili jabučnoj kaši)	Moraju se uzimati na prazan želudac, najmanje 30 minuta prije obroka Tablete se suspendiraju u vodi, narančinom ili jabučnom soku. Tablete za oralnu suspenziju ne smiju se žvakati ili cijele progutati
Ne sadrže laktazu	Sadrže laktazu
 90 mg 180 mg 360 mg	 125 mg 250 mg 500 mg
 Exjade® 90mg filmom obložene tablete deferasiroksa Za primjenu kroz usta 30 filmom obloženih tableta NOVARTIS	 EXJADE® 125 mg tablete za oralnu suspenziju deferasiroksa Za primjenu kroz usta 38 tableta za oralnu suspenziju
 Exjade® 180mg filmom obložene tablete deferasiroksa Za primjenu kroz usta 30 filmom obloženih tableta NOVARTIS	 EXJADE® 250 mg tablete za oralnu suspenziju deferasiroksa Za primjenu kroz usta 38 tableta za oralnu suspenziju
 Exjade® 360mg filmom obložene tablete deferasiroksa Za primjenu kroz usta 30 filmom obloženih tableta NOVARTIS	 EXJADE® 500 mg tablete za oralnu suspenziju deferasiroksa Za primjenu kroz usta 38 tableta za oralnu suspenziju

Tablete nisu prikazane u stvarnoj veličini.

Prijelaz s tableta za oralnu suspenziju na filmom obložene tablete

- Doza filmom obloženih tableta treba biti 30% manja od doze tableta za oralnu suspenziju, zaokruženo na najbližu cijelu filmom obloženu tabletu

Kako bi se izbjegle pogreške u doziranju, važno je da se u receptu navede vrsta formulacije (tableta za oralnu suspenziju ili filmom obložena tableta) i izračunata dnevna doza s jačinom filmom obloženih tableta ili tableta za oralnu suspenziju.

S dolaskom formulacije filmom obložene tablete deferasiroksa, tablete za oralnu suspenziju više neće biti dostupne u Europskoj uniji u bliskoj budućnosti.

Usporedba doza između Exjade filmom obloženih tableta i tableta za oralnu suspenziju

Exjade filmom obložene tablete	Exjade tablete za oralnu suspenziju
Raspon doze: 7-28 mg/kg/dan; izračunato i zaokruženo na najbližu veličinu cijele tablete	Raspon doze: 10-40 mg/kg/dan; izračunato i zaokruženo na najbližu veličinu cijele tablete
Prilagodba doze: u koracima od 3,5-7 mg/kg/dan	Prilagodba doze: u koracima od 5-10 mg/kg/dan
Raspon terapijske doze: 7 mg/kg/dan 14 mg/kg/dan (najviša preporučena doza za TNT bolesnike) 21 mg/kg/dan 28 mg/kg/dan (najviša preporučena doza za bolesnike s transfuzijskim preopterećenjem željezom)	Raspon terapijske doze: 10 mg/kg/dan 20 mg/kg/dan (najviša preporučena doza za TNT bolesnike) 30 mg/kg/dan 40 mg/kg/dan (najviša preporučena doza za bolesnike s transfuzijskim preopterećenjem željezom)
Primjer izračunate dnevne doze za bolesnika od 50 kg s transfuzijskim preopterećenjem željezom koji prima 21 mg/kg/dan: $21 \text{ mg/kg/dan} \times 50 \text{ kg} = 1050 \text{ mg/dan}$ Tri (3) tablete od 360 mg	Primjer izračunate dnevne doze za bolesnika od 50 kg s transfuzijskim preopterećenjem željezom koji prima 30 mg/kg/dan: $30 \text{ mg/kg/dan} \times 50 \text{ kg} = 1500 \text{ mg/dan}$ Tri (3) tablete od 500 mg

Doziranje Exjade® filmom obloženih tableta kod bolesnika s kroničnim preopterećenjem željezom zbog transfuzija

- Preporučena početna doza: 14 mg/kg/dan tjelesne težine¹
- Doze >28 mg/kg/dan se ne preporučuju¹
- Redovito pratite svoje bolesnike¹

Početna doza Exjade (deferasiroks) filmom obloženih tableta i prilagodba doze kod bolesnika s preopterećenjem željezom zbog transfuzija¹

ZAPOČNITE terapiju	POVEĆAVAJTE DOZU kako biste postigli cilj kada je potrebno ^a	SMANJUJTE DOZU kako biste izbjegli prekomjernu kelaciju	PREKID Razmotrite prekid nakon što je cilj postignut
14 mg/kg tjelesne težine na dan (preporučena početna doza) nakon 20 jedinica (~100 ml/kg) koncentrata eritrocita ili SF>1000 µg/l	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan do doze od 28 mg/kg/dan	Smanjivati dozu u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF=500-1000 µg/l	SF dosljedno <500 µg/l
7 mg/kg tjelesne težine na dan <7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (~ <2 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan do doze od 28 mg/kg/dan	—————	
21 mg/kg tjelesne težine na dan >14 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (~ >4 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan do doze od 28 mg/kg/dan Razmotriti druge mogućnosti liječenja ako se ne postigne zadovoljavajuća kontrola pri dozama >28 mg/kg/dan	Smanjivati dozu u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF ustrajno <2500 µg/l i pokazuje opadajući trend tijekom vremena	
Bolesnici koji su već dobro kontrolirani terapijom deferoksaminom Može se razmotriti početna doza Exjade filmom obloženih tableta koja je numerički jedna trećina doze deferoksamina	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan ako je doza <14 mg/kg/ tjelesne težine na dan, a nije postignuta dostatna djelotvornost	Smanjivati dozu u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF ustrajno <2500 µg/l i pokazuje opadajući trend tijekom vremena	

SF, serumski feritin

^aUz to, povećanje doze može se razmotriti samo ako bolesnik dobro podnosi lijek.

Pedijatrijski bolesnici s transfuzijskim preopterećenjem željezom¹

- Preporučeno doziranje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 17 godina s transfuzijskim preopterećenjem željezom je isto kao i za odrasle bolesnike. Pri izračunavanju doze mora se uzeti u obzir promjena tjelesne težine pedijatrijskih bolesnika tijekom vremena.
- Izloženost lijeku u djece s transfuzijskim preopterećenjem željezom od 2 do 5 godina starosti niža je nego u odraslih. U toj se dobnoj skupini, stoga, može pokazati potrebnim primjenjivati više doze nego u odraslih. Početna doza, međutim, mora biti ista onoj za odrasle, a kasnije se može individualno titrirati.

Doziranje Exjade® filmom obloženih tableta kod bolesnika s talasemijom neovisnom o transfuzijama (TNT)

- Preporučena početna doza: 7 mg/kg/dan tjelesne težine¹
- Doze > 14 mg/kg/dan se ne preporučuju¹
- Za bolesnike s TNT-om preporučuje se samo jedan ciklus liječenja lijekom Exjade¹
- Redovito pratite svoje bolesnike¹

Početna doza Exjade (deferasiroks) filmom obloženih tableta i prilagodba doze kod bolesnika s talasemijom neovisnom o transfuziji¹

ZAPOČNITE	POVEĆAVAJTE DOZU	SMANJUJTE DOZU	OBUSTAVITE
terapiju ^a	kako biste postigli cilj kada je potrebno ^{a,b}	kako biste izbjegli prekomjernu kelaciju	terapiju nakon što je cilj postignut
7 mg/kg/dan	Povećavati u koracima od 3,5 do 7 mg/kg/dan do najviše doze od 14 mg/kg/dan	Smanjivati dozu do 7 mg/kg/dan ili manje	Nema dostupnih podataka o ponovnom liječenju bolesnika kod kojih se opet nakupi željezo nakon što su postigli zadovoljavajuću razinu željeza u tijelu, stoga se ponovno liječenje ne može preporučiti
LIC \geq5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno $>$800 μg/l	LIC \geq7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno $>$2000 μg/l	LIC $<$7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno \leq2000 μg/l	CILJ LIC $<$3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno $<$300 μg/l

LIC, koncentracija željeza u jetri; SF, serumski feritin.

^aDoze iznad 14 mg/kg/dan ne preporučuju se za bolesnike s TNT-om. U bolesnika kod kojih LIC nije utvrđen, a SF je \leq 2000 μ g/l, doziranje ne smije prelaziti 7 mg/kg/dan.

^bUz to, povećanje doze može se razmotriti samo ako bolesnik dobro podnosi lijek.

Pedijatrijski bolesnici s TNTom¹

U pedijatrijskih bolesnika doza ne smije prelaziti 7 mg/kg/dan. LIC se treba pratiti svaka 3 mjeseca kada je SF \leq 800 μ g/l kako bi se izbjegla pretjerana kelacija.¹

UPOZORENJE: Podaci u djece s TNT-om vrlo su ograničeni. Zbog toga terapiju deferasiroksom treba pažljivo pratiti kako bi se uočile nuspojave i pratilo opterećenje željezom u pedijatrijskoj populaciji. Uz to, prije primjene deferasiroksa djeci s TNT-om i velikim preopterećenjem željezom, liječnik treba biti svjestan da su posljedice dugoročne izloženosti u takvih bolesnika trenutačno nepoznate.¹

Doziranje Exjade® tableta za oralnu suspenziju kod bolesnika s kroničnim preopterećenjem željezom zbog transfuzija

- Preporučena početna doza: 20 mg/kg/dan tjelesne težine²
- Doze >40 mg/kg/dan ne preporučuju se²
- Redovito pratite svoje bolesnike²

Početna doza Exjade (deferasiroks) tableta za oralnu suspenziju i prilagodba doze kod bolesnika s preopterećenjem željezom zbog transfuzija²

ZAPOČNITE terapiju	POVEĆAVAJTE DOZU kako biste postigli cilj kada je potrebno ^a	SMANJUJTE DOZU kako biste izbjegli prekomjernu kelaciju	PREKID Razmotrite prekid nakon što je cilj postignut
20 mg/kg tjelesne težine na dan (preporučena početna doza) nakon 20 jedinica (~100 ml/kg) koncentrata eritrocita ili SF>1000 µg/l	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan do doze od 40 mg/kg/dan	Smanjivati dozu u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF=500-1000 µg/l	SF dosljedno <500 µg/l
10 mg/kg tjelesne težine na dan <7 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (~ <2 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan do doze od 40 mg/kg/dan	—————	
30 mg/kg tjelesne težine na dan >14 ml/kg/mjesec koncentrata eritrocita (~ >4 jedinice/mjesec za odraslu osobu)	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan do doze od 40 mg/kg/dan	Smanjivati dozu u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF ustrajno <2500 µg/l i pokazuje opadajući trend tijekom vremena	
Bolesnici koji su već dobro kontrolirani terapijom deferoxaminom Može se razmotriti početna doza Exjade tableta za oralnu suspenziju koja je numerički polovica doze deferoxamina	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan ako je doza <20 mg/kg/tjelesne težine na dan, a nije postignuta dostatna djelotvornost	Smanjivati dozu u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF ustrajno <2500 µg/l i pokazuje opadajući trend tijekom vremena	

^aUz to, povećanje doze može se razmotriti samo ako bolesnik dobro podnosi lijek.

Pedijatrijski bolesnici s transfuzijskim preopterećenjem željezom²

- Preporučeno doziranje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 2 do 17 godina s transfuzijskim preopterećenjem željezom je isto kao i za odrasle bolesnike. Pri izračunavanju doze mora se uzeti u obzir promjena tjelesne težine pedijatrijskih bolesnika tijekom vremena.
- Izloženost lijeku u djece s transfuzijskim preopterećenjem željezom od 2 do 5 godina starosti niža je nego u odraslih. U toj se dobnoj skupini, stoga, može pokazati potrebnim primjenjivati više doze nego u odraslih. Početna doza, međutim, mora biti ista onaj za odrasle, a kasnije se može individualno titrirati.

Doziranje Exjade® tableta za oralnu suspenziju kod bolesnika s talasemijom neovisnom o transfuzijama (TNT)

- Preporučena početna doza: 10 mg/kg/dan tjelesne težine²
- Doze > 20 mg/kg/dan se ne preporučuju²
- Za bolesnike s TNT-om preporučuje se samo jedan ciklus liječenja lijekom Exjade²
- Redovito pratite svoje bolesnike kako biste osigurali odgovarajuće liječenje²

Početna doza Exjade (deferasiroks) tableta za oralnu suspenziju i prilagodba doze kod bolesnika s talasemijom neovisnom o transfuziji²

ZAPOČNITE terapiju ^a	POVEĆAVAJTE DOZU kako biste postigli cilj kada je potrebno ^{a,b}	SMANJUJTE DOZU kako biste izbjegli prekomjernu kelaciju	OBUSTAVITE terapiju nakon što je cilj postignut
10 mg/kg/dan	Povećavati u koracima od 5 do 10 mg/kg/dan do najviše doze od 20 mg/kg/dan za odrasle bolesnike i 10 mg/kg/dan za pedijatrijske bolesnike	Smanjivati dozu do 10 mg/kg/dan ili manje	Ponovno liječenje se ne preporučuje za bolesnike s TNT-om
LIC \geq5 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno $>$800 μg/l	LIC \geq7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno $>$2000 μg/l	LIC $<$7 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno \leq2000 μg/l	CILJ LIC $<$3 mg Fe/g težine suhog tkiva jetre ILI SF dosljedno $<$300 μg/l

^aDoze iznad 20 mg/kg/dan ne preporučuju se za bolesnike s TNT-om. U bolesnika kod kojih LIC nije utvrđen, a SF je \leq 2000 μ g/l, doziranje ne smije prelaziti 10 mg/kg/dan.

^bUz to, povećanje doze može se razmotriti samo ako bolesnik dobro podnosi lijek.

Pedijatrijski bolesnici s TNT-om²

U pedijatrijskih bolesnika doza ne smije prelaziti 10 mg/kg/dan. LIC se treba pratiti svaka 3 mjeseca kada je SF \leq 800 μ g/l kako bi se izbjegla prekomjerna kelacija.²

UPOZORENJE: Podaci u djece s TNT-om vrlo su ograničeni. Zbog toga terapiju deferasiroksom treba pažljivo pratiti kako bi se uočile nuspojave i pratilo opterećenje željezom u pedijatrijskoj populaciji. Uz to, prije primjene deferasiroksa djeci s TNT-om i velikim preopterećenjem željezom, liječnik treba biti svjestan da su posljedice dugoročne izloženosti u takvih bolesnika trenutačno nepoznate.²

Važne napomene za prekid liječenja deferasiroksom^{1,2}

Napomena	Uvjeti prekida liječenja
SF	Dosljedno <500 µg/l (kod transfuzijskog preopterećenja željezom) ili <300 µg/l (kod TNT sindroma)
Serumski kreatinin	Odrasli i pedijatrijski bolesnici: nakon smanjenja doze, ostaje >33% iznad početne vrijednosti i/ili CrCl <DGN (90 ml/min) - također uputite bolesnika nefrologu i razmotrite biopsiju
Proteinurija	Ustrajni poremećaj - također uputite bolesnika nefrologu i razmotrite biopsiju
Markeri tubularne funkcije	Poremećaji u razinama markera tubularne funkcije i/ili ako je klinički indicirano - također uputite bolesnika nefrologu i razmotrite biopsiju (razmotrite i smanjivanje doze)
Serumske transaminaze (ALT i AST)	Ustrajno i progresivno povišenje jetrenih enzima
Metabolička acidoza	Razvoj metaboličke acidoze
SJS, TEN ili bilo koja druga teška kožna reakcija (npr. DRESS)	Sumnja na reakciju: odmah prekinuti terapiju i ne uvoditi je ponovo
Reakcije preosjetljivosti	Pojava reakcije: prekinuti primjenu i provesti odgovarajuću medicinsku intervenciju. Ne uvoditi ponovno lijek u bolesnika koji su imali reakciju preosjetljivosti zbog rizika od anafilaktičkog šoka
Vid i sluh	Smetnje tijekom liječenja (također razmotriti smanjivanje doze)
Neobjašnjena citopenija	Razvoj neobjašnjene citopenije

DRESS, reakcija na lijek praćena eozinofilijom i sistemskim simptomima; DGN, donja granica normale; SJS, Stevens-Johnsonov sindrom; TEN, toksična epidermalna nekroliza.

Preporuke za praćenje bolesnika prije i tijekom liječenja deferasiroksom^{1,2}

	Na početku	U prvom mjesecu nakon početka primjene deferasiroksa ili nakon promjene doze	Mjesečno	Svaka 3 mjeseca	Godišnje
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (samo za pedijatrijske bolesnike, ako je SF ≤800 µg/l)	
Serumski kreatinin	2x	Tjedno (treba se također tjedno testirati u prvom mjesecu nakon promjene doze)	✓		
Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi	✓	Tjedno (treba se također tjedno testirati u prvom mjesecu nakon promjene doze)	✓		
Proteinurija	✓		✓		
Serumske transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza	✓	Svaka 2 tjedna	✓		
Tjelesna težina, visina i spolni razvoj (pedijatrijski bolesnici)	✓				✓
Testiranje sluha/vida (uključujući funduskopiju)	✓				✓

^aZa bolesnike s talasemijom neovisnom o transfuziji (TNT): mjeriti preopterećenje željezom pomoću LIC-a. Za bolesnike s TNT-om, LIC je preferirana metoda utvrđivanja preopterećenja željezom i treba se koristiti kad god je dostupna. Potreban je oprez tijekom terapije kelacije kako bi se rizik od prekomjerne kelacije sveo na najmanju moguću mjeru kod svih bolesnika.²

Rezultati pretraga za serumski kreatinin, klirens kreatinina, cistatin C u plazmi, proteinuriju, SF, jetrene transaminaze, bilirubin i alkanu fosfatazu trebaju se zabilježiti i redovito procjenjivati radi uočavanja trendova. Rezultate također treba zabilježiti u bolesnikov karton, zajedno s razinama prije terapije za sve pretrage.

Sigurnosni profil za bubrege

Nalazi iz kliničkih ispitivanja

Parametri mjereni u kliničkim ispitivanjima^{1,2}

U klinička ispitivanja deferasiroksa bili su uključeni samo bolesnici sa serumskim kreatininom unutar normalnog raspona za svoju dob i spol. Pojedinačne početne vrijednosti serumskog kreatinina izračunale su se kao prosjek dviju (a za neke bolesnike triju) vrijednosti serumskog kreatinina prije liječenja. Srednji koeficijent varijacije tih dvaju ili triju mjerenja prije liječenja za pojedinačnog bolesnika bio je otprilike 10%.¹ Zato se preporučuje dobiti dvije vrijednosti serumskog kreatinina prije početka liječenja deferasiroksom. Tijekom liječenja serumski se kreatinin pratio mjesečno, a kada je to bilo indicirano, napravljene su prilagodbe doze zbog povišenja serumskog kreatinina kako je opisano u nastavku.

Rezultati iz jednogodišnjih osnovnih ispitivanja^{1,2}

Tijekom kliničkih ispitivanja došlo je do povišenja serumskog kreatinina >33% u ≥ 2 uzastopna navrata, ponekad iznad gornje granice normalnog raspona, i to u oko 36% bolesnika. Ta su povišenja bila ovisna o dozi. Oko dvije trećine bolesnika koji su imali povišenje serumskog kreatinina vratilo se ispod razine od 33% bez prilagodbe doze. Kod preostale trećine, povišenje serumskog kreatinina nije uvijek odgovaralo na smanjenje doze ili privremeni prekid doziranja. U nekim je slučajevima zapravo nakon smanjenja doze bila uočena samo stabilizacija vrijednosti serumskog kreatinina.

Praćenje serumskog kreatinina i klirensa kreatinina^{1,2}

Preporučuje se da se dvaput procijeni serumski kreatinin prije početka terapije.

Serumski kreatinin, klirens kreatinina (procijenjen pomoću Cockcroft-Gaultove ili MDRD (engl. *Modification of Diet in Renal Disease*) formule u odraslih, te pomoću Schwartzove formule u djece), i/ili razine cistatina C u plazmi **treba pratiti prije terapije, svaki tjedan tijekom prvog mjeseca nakon početka ili promjene terapije deferasiroksom te svaki mjesec nakon toga.**

Metode za procjenu klirensa kreatinina^{1,2}

Za informaciju u nastavku navodimo kratki pregled metoda za procjenu klirensa kreatinina u odraslih i djece kada se propisuje deferasiroks.

Odrasli

Nakon što se odabere metoda, ne smijete naizmjenično koristiti druge formule.

Cockcroft-Gaultova formula³

Cockcroft-Gaultova formula koristi mjerenja serumskog kreatinina i bolesnikovu težinu da bi se predvidio klirens kreatinina.

Formula navodi klirens kreatinina u ml/min.

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

Kod ženskih bolesnica klirens kreatinina se množi s 0,85.

Formula CKD-EPI^{4,5}

U općoj praksi i javnom zdravstvu prednost se daje usvajanju formule CKD-EPI u Sjevernoj Americi, Europi i Australiji i njenom korištenju kao komparatora za nove formule na svim lokacijama.

Brzina glomerularne filtracije (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Dob}} \times 1,018$ [ako je žena] $\times 1,159$ [ako je crne rase], pri čemu je Scr serumski kreatinin, κ je 0,7 za žene i 0,9 za muškarce, α je -0,329 za žene i -0,411 za muškarce, min označava minimum za Scr/ κ ili 1, a max označava maksimum za Scr/ κ ili 1.

Pedijatrijski bolesnici

Schwartzova formula⁶

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

CKD-EPI, Suradnja na području epidemiologije kronične bolesti bubrega

^aAko je serumski kreatinin naveden u mmol/l umjesto mg/dl, konstanta treba biti 815 umjesto 72.

^bKonstanta je 0,55 u djece i djevojaka adolescentica, ili 0,70 u mladića adolescenata.

Sigurnosni profil za bubrege (nastavak)

Praćenje rada bubrega i što treba poduzeti^{1,2}

Exjade® (deferasiroks) filmom obložene tablete: smanjiti dozu za 7 mg/kg/dan, ako je¹

Exjade® (deferasiroks) tablete za oralnu suspenziju: smanjiti dozu za 10 mg/kg/dan, ako je²

- odrasli: serumski kreatinin >33% iznad početne vrijednosti i klirens kreatinina <DGN (90 ml/min) na dva uzastopna pregleda
 - pedijatrijski bolesnici: serumski kreatinin iznad GGN-a za tu dob i/ili ako klirens kreatinina padne <DGN (<90 ml/min) na dva uzastopna pregleda
-

Prekinuti liječenje nakon smanjenja doze ako

- serumski kreatinin ostane >33% iznad početne vrijednosti, i/ili
 - klirens kreatinina padne <DGN (<90 ml/min)
-

Ako je klinički indicirano, pratiti **bubrežnu tubularnu funkciju** (npr. proteinurija, glikozurija u osoba koje nemaju šećernu bolest i s niskim razinama kalija, fosfata, magnezija ili urata u serumu, fosfaturijom, aminoacidurijom)

- Razmotriti smanjenje doze ili privremeni prekid doziranja ako postoje poremećaji
 - Bubrežna tubulopatija uglavnom je bila zabilježena u djece i adolescenata s beta-talasemijom liječenih deferasiroksom
-

Uputite bolesnika nefrologu i razmotrite **biopsiju bubrega**

- Kada je serumski kreatinin značajno povišen i ako je uočen još neki poremećaj (npr. proteinurija, znakovi Fanconijevog sindroma) usprkos smanjenju doze ili privremenom prekidu doziranja
-

Bolesnici s već postojećim bubrežnim bolestima i bolesnici koji primaju lijekove koji potiskuju bubrežnu funkciju mogli bi biti izloženi većem riziku od komplikacija. Potrebno se pobrinuti za odgovarajuću hidraciju u bolesnika u kojih se razvije proljev ili povraćanje.

Sigurnosni profil za jetru

Procjena jetrene funkcije

U bolesnika liječenih deferasirom zabilježena su povišenja na testovima jetrene funkcije

- Nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika liječenih deferasirom zabilježeni su slučajevi zatajenja jetre, ponekad smrtonosni
- Većina izvješća o zatajenju jetre uključivala je bolesnike sa značajnim morbiditetima, uključujući već postojeću cirozu jetre
- Međutim, uloga deferasiroksa kao čimbenika koji doprinosi tom stanju ili ga pogoršava ne može se isključiti

Pratite **jetrenu funkciju** prije propisivanja lijeka, a zatim u mjesečnim intervalima ili češće ako je klinički indicirano

- Prekinite liječenje ako se opazi ustrajno i progresivno povišenje jetrenih enzima

Preporuke kod oštećenja jetre

Deferasirom se ne preporučuje u bolesnika s već postojećom teškom bolesti jetre (Child-Pugh stadij C).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij B)

- Dozu treba znatno smanjiti, a nakon toga progresivno povećavati do granice od 50%, a deferasirom se mora oprezno primjenjivati u takvih bolesnika
- Jetrenu funkciju treba pratiti u svih bolesnika prije liječenja, svaka 2 tjedna tijekom prvog mjeseca, a zatim svaki mjesec

Na farmakokinetiku deferasiroksa nisu utjecale razine jetrenih transaminaza do 5 puta veće od gornje granice normalnog raspona.



Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Kontakt podaci tvrtke Novartis

Ukoliko su Vam potrebne dodatne informacije, možete se obratiti na broj telefona 01/6274-220 ili pismenim putem elektronskom poštom (prijava.nuspojave@novartis.com), odnosno na adresu Novartis Hrvatska d.o.o., Radnička cesta 37 b, 10 000 Zagreb.

Literatura: **1.** Podaci iz arhive. Novartis Pharmaceuticals Corp. **2.** Exjade® (deferasirox) tablete za oralnu suspenziju: Sažetak opisa svojstava lijeka za EU. Novartis; srpanj 2016. **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. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571-590.

