

Важни информации  
кои треба да се имаат  
во предвид во врска со  
лекувањето со deferasirox



## Индикации<sup>1</sup>

### Хронична трансфузиона презаситеност со железо

EXJADE е индициран за терапија на хронична преоптовареност на организмот со железо поради чести трансфузии на крв ( $\geq 7$  ml/kg/месец на спакувани еритроцити) кај пациенти со бета таласемија мајор на возраст од 6 години и постари.

EXJADE е исто така индициран за терапија на хронична преоптовареност на организмот со железо поради трансфузии на крв кога терапијата со дефероксамин е контраиндицирана или несоодветна кај следните групи на пациенти:

кај педијатриски пациенти со бета таласемија мајор со преоптовареност на организмот со железо поради чести трансфузии на крв ( $\geq 7$  ml/kg/месец на спакувани еритроцити) на возраст од 2 до 5 години,

кај возрасни и педијатриски пациенти со бета таласемија мајор со преоптовареност на организмот со железо поради помалку чести трансфузии на крв ( $< 7$  ml/kg/месец на спакувани еритроцити) на возраст од 2 години или постари.

кај возрасни и педијатриски пациенти со друг тип на анемија на возраст од 2 години или постари.

EXJADE е исто така индициран за третман на хронично преоптоварување со железо кое бара хелатна терапијата кога терапијата со дефероксамин е контраиндицирана или неадекватна кај пациенти со синдроми на таласемија кои се независни од трансфузии на крв на возраст од 10 години и постари.

### Контраиндикации<sup>1</sup>

- Deferasirox е контраиндициран кај пациенти со преосетливост на активната состојка или некоја од помошните состојки
- Deferasirox е контраиндициран за користење во комбинација со други терапии за хелација на железо, бидејќи безбедноста на таквите комбинации не е утврдена
- Deferasirox е контраиндициран кај пациенти со CrCl  $< 60$  ml/мин
  - Deferasirox не е испитуван кај пациенти со ренални нарушувања и е контраиндициран кај пациенти со клиренс на креатинин  $< 60$  ml/мин



# Отпочнување на лекувањето со deferasirox

## Пред иницирање на терапијата

Мерки кои се преземаат пред отпочнување на терапијата <sup>1</sup>	
Испитување	Пред терапијата
SF	√
LIC <sup>a</sup>	√
Серумски креатинин	2x
CrCl и/или плазматски цистатин C	√
Протеинурија	√
Серумски трансминази (ALT и AST)	√
Билирубин	√
Алкалин фосфатаза	√
Испитување на слух	√
Испитување на вид	√
Телесна тежина, висина	√
Полов развој (педијатриски пациенти)	

ALT, аланин аминотрансфераза; AST, аспартат аминотрансфераза; CrCl, клиренс на креатинин; LIC, концентрација на железо во црн дроб; SF, серум феритин.

<sup>a</sup>За пациенти со таласемија кои не се зависни од трансфузија (NTDT): Да се измери презаситеноста со железо со LIC. За пациенти со NTDT, LIC е префериран метод на утврдување на презаситеноста со железо и треба да се користи секогаш кога е на располагање. Треба да се обрне внимание во текот на терапијата на хелација со цел да се минимизира ризикот на прекумерна хелација на пациентите.<sup>1</sup>






## ТАБЛЕТИ ЗА ПЕРОРАЛНА СУСПЕНЗИЈА EXJADE®

- Таблети за перорална суспензија: 125 mg, активна состојка (deferasirox)

### Таблети за перорална суспензија Exjade<sup>1</sup>

Јачини: 125 mg (тркалезни, валкано бели таблети)	Мора да се земаат на празен стомак, најмалку 30 минути пред оброк. Растворете ги таблетите во вода, сок од портокал или сок од јаболко. Шумливите таблети не смеат да се цвакаат или проголтаат цели	Содржат лактоза  125 mg
--	---	--

Прикажаните таблети се во вистинска големина.

### Важни информации за таблети за перорална суспензија Exjade

Доза: 10-40 mg/kg/дневно; пресметано и заокружено до најблиската големина на таблета

Прилагодување на дозата: зголемување од 5-10 mg/kg/ден

Терапевтска доза:

10 mg/kg/ден

20 mg/kg/ден (максимална препорачана доза за пациенти со NTDT)

30 mg/kg/ден

40 mg/kg/ден (максимална препорачана доза за пациенти со трансфузиона презаситеност со железо)

Пресметан пример за дневна доза за пациент со 50 kg со трансфузиона презаситеност со железо кој прима

30 mg/kg/ден:

$30 \text{ mg/kg/ден} \times 50 \text{ kg} = 1500 \text{ mg/ден}$

Три (3) таблети од 500 mg



## Дозирање на таблети за перорална суспензија Exjade® кај пациенти со трансфузионла презаситеност со железо

- Препорачана почетна доза: 20 mg/kg/ден на телесна тежина<sup>1</sup>
- Дози >40 mg/kg.ден не се препорачуваат<sup>1</sup>
- Редовно следете ги пациентите<sup>1</sup>

Почетна доза на таблети за перорална суспензија Exjade (deferasirox) и прилагодувања на дозата кај пациенти со трансфузиона презаситеност со железо			
ОТПОЧНУВАЊЕ терапија	НАГОРНО ТИТРИРАЊЕ за да се постигне целта, кога е потребно <sup>a</sup>	НАДОЛНО ТИТРИРАЊЕ за да се избегне прекумерна хелација	ПРЕКИНУВАЊЕ да се размисли за прекин, штом е постигната целта
20 mg/kg телесна тежина на ден (препорачана почетна доза) 20 U (~100 mg/kg) PRBCs или SF >1000 µg/l	Зголемувања од 5 до 10 mg/kg/ден до доза од 40 mg/kg/ден	Намалување на дозата во чекори од 5 до 10 mg/kg/ден кога SF=500-1000 µg/l или следење на реналната и хепаталната функција и серумските нивоа на феритин	SF постојано < 500 µg/l
10 mg/kg телесна тежина на ден <7 mg/kg/месец на PRBCs (~ <2 единици/месец за возрасен)	Зголемување од 5 до 10 mg/kg/ден до доза од 40 mg/kg/ден	—————	
30 mg/kg телесна тежина на ден >14 µg/kg/месечно при PRBCs (~>4 единици месечно за возрасен)	Зголемување од 5 до 10 mg/kg/ден до доза од 40 mg/kg/ден	Намалување на дозата во чекори од 5 до 10 mg/kg/ден кога SF постојано е < 2500 µg/l и со тек на време покажуваат тренд на намалување или следење на реналната и хепаталната функција и серумските нивоа на феритин	
Пациенти кои веќе добро се управувани со терапија од deferasirox Почетната доза на шумливи таблети Exjade која е нумерична половина од онаа на дозата на deferoxamine	Зголемување од 5 до 10 mg/kg/ден до доза од 20 mg/kg/ден телесна тежина на ден и не е стекната доволна ефикасност	Намалување на дозата во чекори од 5 до 10 mg/kg/ден кога SF постојано е < 2500 µg/l и со тек на време покажуваат тренд на намалување или следење на реналната и хепаталната функција и серумските нивоа на феритин	

PRBCs, спакувани црвени крвни клетки; U, единици.

<sup>a</sup>Освен тоа, треба да се размисли за зголемување на дозата доколку пациентот добро го поднесува лекот.

### Педијатриски пациенти со трансфузиона презаситеност со железо<sup>1</sup>

- Препораките за дозирање кај педијатриски пациенти на возраст 2-17 со трансфузиона презаситеност со железо се исти како кај возрасните пациенти.
- Се препорачува да се следи серумскиот феритин секој месец за да се процени ефикасноста на пациентот на терапијата и за да се минимизира ризикот од прекумерна хелација.
- Промените на тежината кај педијатриските пациенти треба да се земаат во предвид при пресметување на дозата





- Кај деца со трансфузиона презаситеност со железо на возраст од 2 до 5, изложеноста е помала отколку кај возрасните. Затоа, кај оваа возрасна група може да биде потребна повисока доза отколку кај возрасните. Сепак, почетната доза треба да е иста како кај возрасните, по што следува поединечна титрација.

## Дозирање на таблети за перорална суспензија Exjade® кај пациенти со таласемија која не зависи од трансфузија (NTDT)

Препорачана почетна доза: 10 mg/kg/ден на телесна тежина<sup>1</sup>

- Дози >20 mg/kg/ден не се препорачуваат<sup>1</sup>
- За пациенти без NTDT2, се препорачува само еден круг на лекување со Exjade
- Редовно следете ги пациентите за да обезбедите правилно лекување<sup>1</sup>

Почетна доза на таблети за перорална суспензија Exjade (deferasirox) и прилагодувања на дозата кај пациенти со таласемија која не зависи од трансфузии <sup>1</sup>			
ОТПОЧНУВАЊЕ терапија <sup>a</sup>	НАГОРНО ТИТРИРАЊЕ за да се постигне целта, кога е потребно <sup>a,b</sup>	НАДОЛНО ТИТРИРАЊЕ за да се избегне прекумерна хелација	ПРЕКИНУВАЊЕ да се размисли за прекин, штом е постигната целта
10 mg/kg телесна тежина на ден	Зголемување од 5 до 10 mg/kg/ден до максимална доза од 20 mg/kg/ден за возрасни пациенти и 10 mg/kg/ден за педијатриски пациенти	Намалување на дозата до 10 mg/kg/ден или помалку или следење на реналната и хепаталната функција и серумските нивоа на феритин	Не се препорачува прекин за пациенти со NTDT
LIC ≥ 5 mg Fe/g dw или SF постојано >800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g dw или SF постојано >2000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g dw или SF постојано ≤ 2000 µg/l	ЦЕЛ LIC < 3 mg Fe/g или OR SF постојано <300 µg/l

dw, сува тежина

<sup>a</sup>Дози над 20 mg/kg/ден не се препорачуваат за пациенти со NTDT. Кај пациенти кај кои LIC не е проценуван и SF е ≤2000 µg/l, дозирањето н треба да надмине 10 mg/kg/ден.

<sup>b</sup>Освен тоа, треба да се размисли за зголемување на дозата кај пациенти кои добро го поднесуваат лекот.

### Педијатриски пациенти со NTDT

Кај педијатриските пациенти, дозата не смее да надминува 10 mg/kg/ден. LIC треба да се надгледува на секои 3 месеци кога SF е ≤800 µg/l со цел да се избегне прекумерна хелација.

ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ: Податоците за деца со NTDT се многу ограничени. Како резултат на тоа, терапијата со deferasirox треба будно да се следи со цел да се откријат несакани дејства и да се следи прекумерното железо кај педијатриските пациенти. Кај пациенти со NTDT се препорачува само еден круг на терапија. Освен тоа, пред администрирање на deferasirox на деца со NTDT со голема презаситеност со железо, лекарот треба да биде свесен за последиците од долготрајна изложеност кај такви пациенти, чии ефекти не се познати.



## Што треба да се земе во предвид при прекин на терапијата со deferasirox<sup>1</sup>

Што треба да се земе во предвид	Улови за прекин на терапијата
SF	Постојано <500 µg/l (кај трансфузиона презаситеност со железо) или <300 µg/l (кај NTDT синдроми)
Серумски креатинин /Клиренс на креатинин	Возрасни и педијатриски: после намалување на дозата, останува >33% над почетната линија и/или CrCl <LLN (90 ml/min)—да се упати пациентот до ренален специјалист и да се размисли за биопсија
Претеинуреја	Постојани абнормалности —да се упати пациентот до ренален специјалист и да се размисли за биопсија
Тубуларни маркери	Абнормалности во нивоата на тубуларни маркери и/или клинички индицирано – исто така да се упати па(да се размисли и за намалување на дозата)
Серумски трансминази (ALT или AST)	Постојано и прогресивно зголемување на хепаталните ензими
Метаболични ацидоза	Развој на метаболични ацидоза
SJS, TEN или други сериозни кожни реакции (на пример, DRESS)	Постојано и прогресивно зголемување на хепатални ензими
Реакции на преосетливост	Појава на реакции: прекинете и преземете соодветна медицинска интервенција . не го воведувајте лекот повторно кај пациенти кои искусиле пречувствителност заради ризик од анафилактичен шок
Вид и слух	Нарушувања во текот на лекувањето (размислете за намалување на дозата)
Необјаслива цитопенија	Појава на необјаснета цитопенија

DRESS, реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми; LLN, понизок лимит од нормалниот; SJS, Стивенс-Џонсонов синдром; TEN, токсична епидермална некролиза.



# Препораки за следење на пациенти пред и во тек на терапија со deferasirox<sup>1</sup>

	Почетна вредност	Во првиот месец после воведување на deferasirox или после промена на дозата	Месечно	На секои 3 месеци	Годишно
SF	√		√		
LIC	√			√ (само за педијатриски пациенти, ако SF е ≤800µg/l)	
Серумски креатинин	2x	<b>Неделно</b> (треба да се испитува неделно во текот на првиот месец после промена на доза)	√		
Клиренс на креатинин и/или плазма цистатин C	√	<b>Неделно</b> (треба да се испитува неделно во текот на првиот месец после промена на доза)	√		
Протинуреја	√		√		
Серумски трансаминази, билирубин, алкалин фосфатаза	√	На секои 2 недели	√		
Телесна тежина, висина и полов развој (педијатриски пациенти)	√				√
Испитување на слух и вид (вклучително фундускопија)	√				√
Полов развој (педијатриски пациенти)	√				√

\*Кај пациенти со талесемија која не зависи од трансфузии (NTDT): Мерете ја презаситеноста со железо со LIC. За пациенти со NTDT, LIC е префериран метод на утврдување на презаситеноста и треба да се користи кога и да е на располагање. Треба да се внимава при терапијата за хелација, да не дојде до прекумерна хелација на пациентите.

Резултатите од испитувањата за клиренс на креатинин, CrCl, плазматски цистатин C, протинуреја, SF, хепатални трансаминази, билирубин и алкалин фосфатаза треба да се евидентираат и редовно проценуваат. Истите треба да се заведат и во здравствениот картон на пациентот, заедно со почетните нивоа на истите.





# Профил на ренална безбедност

## Наоди од клинички испитувања

### *Параметри измерени во клиничките испитувања<sup>1</sup>*

Во клиничките испитувања на deferasirox, се пријавиле само пациенти со серумски креатинин во нормални граници за нивната возраст и пол. Поединечната основната вредност на серумскиот креатинин е пресметана како просек од две (а за некои пациенти три) вредности на серумскиот креатинин пред воведување на терапијата. Средниот интра-пациентски коефициент на варијација на овие две или три мерења пред воведување на терапијата бил околу 10%<sup>1</sup>. Ова е причината заради која пред започнување на терапијата со deferasirox, се препорачува двојно мерење на вредностите на серумскиот креатинин. За време на терапијата, серумскиот креатинин се надгледува на месечна основа и кога е индицирано, се прави прилагодување на дозата заради зголемување на серумскиот креатинин како што е опишано подолу.

### *Резултати од едногодишните основни испитувања<sup>1</sup>*

Во текот на клиничките испитувања, зголемувањата на серумскиот креатинин од >33% на  $\geq 2$  последователни наврати, понекогаш и над горната граница на нормалните вредности, се појавува кај околу 36% од пациентите. Ваквите зголемувања биле зависни од дозата. Околу две третини од пациентите кај кои имало зголемување на серумскиот креатинин се вратиле под нивото од 33% без прилагодување на дозата. Кај преостанатата третина, зголемувањето на серумскиот креатинин, не секогаш одговарало на намалувањето на дозата или прекинувањето на дозата. Всушност, во некои случаи, забележана е само стабилизација на вредностите на серумскиот креатинин по намалувањето на дозата

### *Следење на серумскиот креатинин и CrCl<sup>1</sup>*

Се препорачува, серумскиот креатинин да се проценува два пати пред отпочнувањето на терапијата. Серумскиот креатинин, CrCl (се проценува со формулата на Cockcroft-Gault или модификација на дијета исхраната при бубрежни болести кај возрасни и со Schwartz формулата за деца), и/или нивоата на плазматскиот цистатин С треба да се следат пред терапијата, неделно во првиот месец по започнувањето или модификација на терапијата со deferasirox, а потоа, еднаш месечно.



## Методи на проценка на CrCl

За ваша референца, подолу е даден краток преглед на методи за проценка на клиренсот на креатинин кај возрасни и деца при препишување на deferasirox.

### Возрасни

Откако ќе се избере метод, не треба да менувате од една на друга формула.

### Формула Cockcroft-Gault<sup>3</sup>

Формулата Cockcroft-Gault ги користи мерењата на серумски креатинин и телесната тежина на пациентот за да ги предвиди CrCl. Формулата го дава CrCl во мл/мин.

Кај женски пациенти,  
клиренсот на креатинин  
се множи со 0,85.

### СКД-EPI равенка

Аспектот на општата пракса и јавното здравство се залага за усвојување на СКД-EPI равенката во Северна Америка, Европа и Австралија и нејзиното користење како компаратор за нови равенки на сите локации.

Стапката на гломеруларна филтрација (GFR) =  $141 \times \text{мин} (SC/\text{к}, 1)^\alpha \times \text{макс} (SCR/\text{к}, 1) - 1,209 \times 0,993^{\text{возраст}} \times 1,018$  [доколку е женско]  $\times 1,159$  [доколку е од црна раса], каде што SCR е серумскиот креатинин, к е 0,7 за жени и 0,9 за мажи,  $\alpha$  е -0,329 за жени и -0,411 за мажи, мин. го покажува минимумот од SCR/к или 1, и макс. го означува максимумот на SCR/к или 1.

### Педијатриски пациенти

#### Формула Schwartz<sup>6</sup>

SCr да се мери со  
методот Jaffe..

СКД-EPI, Епидемиолошка соработка за хронична бубрежна болест

<sup>3</sup>Доколку серумскиот креатинин е даден во  $\text{mmol/l}$  наместо  $\text{mg/dl}$ , константата треба да биде 815 наместо 72.

<sup>6</sup>Константата е 0.55 кај деца и адолесцентни девојчиња, или 0.70 кај адолесцентни момчиња.



# Профил на ренална безбедност (продолжение)

## Следење на реналната функција и преземање на дејства<sup>1</sup>

Таблети за перорална суспензија Exjade® (deferasirox): Намалете ја дозата за 10 mg/kg/ден, доколку

- Возрасни: серумскиот креатинин е >33% над основното ниво и CrCl <LLN (90 мл/мин) при две последователни посети и не може да се припише на други причини
- Педијатриски пациенти: серумскиот креатинин или над она што е соодветно за возраста ULN и/или CrCl паѓа под <LLN (<90 мл/мин) при две последователни посети и не може да се припише на други причини

Прекинете ја терапијата после намалувањето на дозата, доколку

- Серумскиот креатинин останува >33% над основното ниво, и/или
- CrCl <LLN (<90 мл/мин)

Доколку е клинички индицирано, следете ја реналната тубуларна функција

- Протеинурија (тестот треба да се изведе пред терапијата и после тоа, секо месец)
- Гликозурија кај пациенти со дијабетес и ниски нивоа на серумски калиум, фосфат, магнезиум или урати, фосфатурија, аминокиселини (да се следи според потребата)
- Размислете за намалување на дозата или прекин доколку има абнормалности
- Ренална тубулопатија е пријавена главно кај деца и адолесценти со β-таласемија третирана со deferasirox

Упатете го пациентот кај специјалист за бубрези за да се посветува за ренална биопсија

- кога серумскиот креатинин е значително покачен и доколку е откриена друга абнормалност на пример, протеинурија, знаци на синдром Фанкони) и покрај намалување на дозата, односно прекин на терапијата

Пациенти со претходно присутни ренални состојби и пациенти кои примаат медицински производи кои ја намалуваат реналната функција, можат да имаат поголем ризик од компликации. Треба да се води сметка за одржување на адекватна хидрација на пациентите кај кои доаѓа до диареја или повраќање.

Педијатриските пациенти со таласемија можат да бидат во поголем ризик заради ренална тубулопатија (особено метаболична ацидоза).

Размислете за хипермонемична енцелопатија и рано мерење на нивоата на амонија доколку

- Пациентите појават необјасливи промени во менталниот статус додека се на терапија со deferasirox, особено деца





# Профил на хепатална безбедност

## Проценка на хепаталната функција<sup>1</sup>

Покачувања во испитувањето на хепаталната функција се забележани кај пациенти лекувани со deferasirox

- Случаите на хепатална дисфункција после пуштањето на лекот во промет, кои понекогаш биле фатални, се пријавени кај пациенти со deferasirox
- Повеќето пријави на хепатална дисфункција вклучуваат пациенти со потешки заболувања, вклучително претходно постоечка цироза на црн дроб
- Сепак, не може да се исклучи улогата на deferasirox како фактор кој придонесува или ја вложува состојбата

Следете ги серумските трансаминази, билирубини и алкалин фосфатаза пред почетокот на терапијата, на секои 2 седмици во текот на првиот месец и на месечно ниво, после тоа.

- Прекинете го лекувањето доколку се забележи постоејано и прогресивно зголемување на нивоата на трансаминази

## Препораки при хепатано нарушување<sup>1</sup>

Deferasirox не се препорачува кај пациенти со претходно постоечка сериозна хепатална болест (Child-Pugh класа C).

Кај пациенти со умерено хепатално нарушување (Child-Pugh класа B)

- дозата треба значително да се намали, по што следува постепено зголемување до границата од 50% и кај таквите пациенти, deferasirox треба да се користи со посебно внимание
- Хепаталната функција кај сите пациенти треба да се следи пред терапијата, на секои две недели во текот на првиот месец и потоа, еднаш месечно

На фармакокинетиката на deferasirox не влијаат хепаталните трансаминази во нивоа и до 5 пати повисоки од нормалната граница.

Размислете за хипермонемична енцеопатија и рано мерење на нивоата на амонија доколку

- Пациентите појават необјасниви промени во менталниот статус додека се на терапија со deferasirox, особено деца



Референци: 1. EXJADE® таблети за перорална суспензија [Последна одобрена верзија на Збирен извештај на карактеристиките на лекот]. Новартис; Февруари 2020.

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.





## EXJADE

**Важна забелешка:** Пред да го препишете лекот, консултирајте ги комплетните информации за препишување.

**Изглед:** Таблети за перорална суспензија содржат 125 mg deferasirox. **Индикации:** EXJADE е индициран за терапија на хронична преоптовареност на организмот со железо поради чести трансфузии на крв ( $> 7$  ml/kg/месец на спакувани еритроцити) кај пациенти со бета таласемија мајор на возраст од 6 години и постари. EXJADE е исто така индициран за терапија на хронична преоптовареност на организмот со железо поради трансфузии на крв кога терапијата со дефероксамин е контраиндицирана или несоодветна кај следните групи на пациенти: кај педијатриски пациенти со бета таласемија мајор со преоптовареност на организмот со железо поради чести трансфузии на крв ( $> 7$  ml/kg/месец на спакувани еритроцити) на возраст од 2 до 5 години, кај возрасни и педијатриски пациенти со бета таласемија мајор со преоптовареност на организмот со железо поради помалку чести трансфузии на крв ( $< 7$  ml/kg/месец на спакувани еритроцити) на возраст од 2 години или постари, кај возрасни и педијатриски пациенти со друг тип на анемија на возраст од 2 години или постари. EXJADE е исто така индициран за третман на хронично преоптоварување со железо кое бара хелатна терапијата кога терапијата со дефероксамин е контраиндицирана или неадекватна кај пациенти со синдроми на таласемија кои се независни од трансфузии на крв на возраст од 10 години и постари. **Дозирање: Преоптовареност со железо заради трансфузија/ Таблети за перорална суспензија** - Препорачаната почетна доза е 20 mg/kg телесна тежина; или пак 30 mg/kg за пациенти кои примаат трансфузија често  $> 14$  mg/kg/месец спакувани еритроцити (приближно  $> 4$  единици/месец) на кои им е потребно намалување на преоптовареноста со железо; односно 10 mg/kg за пациенти кои не примаат трансфузија толку често  $< 7$  mg/kg/месец спакувани еритроцити (приближно  $< 2$  единици/месец) на кои не им треба намалување на железо во организмот; за пациенти кои веќе се добро се третираат со deferoxamine, да се размисли за почетна доза на EXJADE која е нумеричка половина од дозата на deferoxamine. Треба да се внимава во текот на терапијата на хелација со цел да се минимизира ризикот од прекумерна хелација.  $\diamond$  EXJADE треба да се зема еднаш дневно на празен stomak најмалку 30 минути пред оброк.  $\diamond$  Таблетите треба да се растворот во вода или сок од јаболко или портокал (100-200мл).  $\diamond$  **Месечно следење на серумскиот феритин** со цел проценка на одговорот на пациентот на терапијата и минимизирање на ризикот од прекумерна хелација. Дозата треба да се прилагоди доколку е потребно на секои 3 до 6 месеци врз основа на нивото на серумски феритин. Прилагодување на дозата треба да се направи во чекори од 5 до 10 mg/kg. Кај пациенти кои не се соодветно контролирани со дози од 30 mg/kg, треба да се размисли за дози до 40 mg/kg. **Максималната дневна доза** е 40 mg/kg телесна тежина. Намалување на дозата или побудно следење на реналната и хепаталната функција, како и на нивото на серумски феритин се препорачува за време на лекување со високи дози и кога нивоата на серумскиот феритин се близу до целниот опфат. Кај пациенти чии нивоа на серумски феритин ја достигнале целта (обично помеѓу 500 и 1.000 микрограми/л), треба да се размисли за намалување на дозата во чекори од 5 до 10 mg/kg со цел одржување на нивото на серумскиот феритин во рамките на целниот опфат и минимизирање на ризикот од прекумерна хелација.  $\diamond$  Прекинете ја терапијата ако серумскиот феритин падне конзистентно под 500 микрограми/л.

**Дозирање: Синдром таласемија која не зависи од трансфузија и преоптовареност со железо/ Таблети за перорална суспензија.** Препорачана почетна дневна доза е 10 mg/kg телесна тежина. Терапијата треба да се започне само кога постои доказ за преоптовареност со железо: концентрација на железо во црниот дроб (LIC)  $\geq 5$  mg Fe/g сува тежина (dw) или серумски феритин конзистентно  $> 800$  микрограми/л. Кај пациенти за кои нема проценка на LIC, треба да се внимава за време на терапија со хелација, со цел за да се минимизира ризикот од прекумерна хелација.

**Месечно следење на серумскиот феритин** со цел проценка на одговорот на пациентот на терапијата и минимизирање на ризикот од прекумерна хелација. Прилагодување на дозата треба да се разгледува секои 3 до 6 месеци во чекори од 5 до 10 mg/kg, доколку LIC на пациентот е  $\geq 7$  mg Fe/g dw или серумскиот феритин е конзистентно  $> 2.000$  микрограми/л и не покажува тренд на намалување, а пациентот добро го





толерира лекот, со цел да се процени одговорот на пациентот на терапија и да се минимизира ризикот од прекумерно хелација. Откако ќе се постигне задоволително ниво на железо во организмот ( $LiC < 3 \text{ mg Fe/g dw}$ /серумски феритин  $< 300$  микрограми/л), лекувањето треба да се прекине. Нема достапни податоци за повторно лекување на пациенти кои реакумулирале железо после постигнато задоволително ниво на железо во организмот, па затоа не може да се препорача повторно лекување.

**Максималната дневна доза** е  $20 \text{ mg/kg}$  телесна тежина. Намалување на дозата или побудно следење на реналната и хепаталната функција и на нивото на серумски феритин се препорачува за време на лекување со високи дози и кога нивото на серумскиот феритин е близу до целната реакција. Кај **педијатриски пациенти**, дозирањето не треба да надминува  $10 \text{ mg/kg}$ ; побудно следење на  $LiC$  и серумскиот феритин се неопходни за да се избегне прекумерна хелација; освен месечни проценки на серумскиот феритин,  $LiC$  треба да се следи на секои 3 месеци кога серумскиот феритин е  $\leq 800$  микрограми/л.

**Дозорање: Посебна популација.** При умерено хепатално нарушување (Child-Pugh B), дозата не треба да надминува 50% од нормалната доза. Не треба да се користи при тешки хепатални нарушувања (Child-Pugh C).

**Контраиндикации:** Преосетливост на deferasirox или на некоја од помошните состојки.  $\diamond$  Комбинација со други терапи со хелатори на железо.  $\diamond$  Процент клиренс на креатинин  $< 60$  мл/мин.

**Предупредувања/мерки на претпазливост:** Ренална функција: Потребни се барем две проценки на серумскиот креатинин пред да се започне терапија; да се следи серумскиот креатинин, клиренсот на креатинин и/или нивоата на плазматски цистатин С пред терапијата, секоја недела во првиот месец по започнување или по промена на терапијата (вклучувајќи и промена на формулацијата) и на месечно ниво после тоа. Може да биде потребно намалување или прекинување во некои случаи кога се зголемува серумскиот креатинин. После пуштањето на лекот во промет, пријавени се случаи на бубрежна инсуфициенција (кај некои била потребна и дијализа). Има пријави и на ренална тубулопатија со случаи на метаболна ацидоза, главно кај деца и адолесценти со бета-таласемија. Сериозни форми на ренална тубулопатија (како што е синдром Фанкони) и ренална инсуфициенција поврзани со промени во свеста во контекст на хиперамонамика енцефалопатија се пријавени, главно кај деца. Тестови за протеинурија треба да се прават на месечно ниво. Упатете го пациентот кај специјалист нефролог и размислете и за други специјалистички испитувања (како што е ренална биопсија) доколку серумскиот креатинин остане значително покачен или друг маркер на ренална функција е исто така подолго време абнормален.  $\diamond$  Хепатална функција: Следете ги серумските трансaminaзи, билирубините и алкалната фосфатаза пред започнување на лекувањето, на секои 2 недели во текот на првиот месец и на месечно ниво потоа. Прекинете го лекувањето доколку се појави упорно и прогресивно зголемување на серумските на трансaminaзи. После пуштање на лекот во промет, пријавени се случаи на хепатална инсуфициенција (понекогаш и фатална). Може да дојде до сериозни форми на хепатална инсуфициенција поврзани со промени во свеста во контекст на хипермамонемична енцефалопатија, особено кај деца. Не се препорачува кај пациенти со тешко хепатално оштетување (Child-Pugh C).  $\diamond$

Внимателно треба да се постапува со постари пациенти заради поголемата зачестеност од несакани дејства. Не се препорачува кај пациенти со краток животен век (на пример, високо-ризичен миелодиспластичен синдром) особено кога коморбидитетите можат да го зголемат ризикот од несакани дејства.  $\diamond$  Може да се појави гастроинтестинална иритација. Пријавени се гастроинтестинални улкуси и хеморагија, вклучително и чирови комплицирани со дигестивна перфорација, кај одредени пациенти, вклучително и деца и адолесценти. Има извештаи за фатални гастроинтестинални крварења, особено кај постари пациенти кои имал хематолошки малигнитети и/или ниско ниво на тромбоцити. Внимателно треба да се постапува со пациенти со ниво на тромбоцити  $< 50 \cdot 10^9/\text{l}$  и кај пациенти кои земаат антикоагуланси или други лекови со познат улцероген потенцијал. **Има пријави на акутен панкреатитис, особено кај деца и адолесценти.** Прекинете го лекувањето доколку дојде до сериозен осип на кожата.  $\diamond$  Размислете за повторно воведување на помала доза проследена со постепено зголемување





дозата. ◊ Имало пријави на сериозни кожни несакани дејства (SCARs), на пример случаи на Стивенс-Џонсонов синдром (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN) и DRESS (реакции на лекот со еозинофилија и системски симптоми). Пациентите треба да бидат советувани за знаци и симптоми на SCARs и да треба будно да се следат. Доколку за некој SCAR има сомнение дека е резултат на EJJADE, лекот треба да биде веднаш прекинат и не смее повторно да се воведува. ◊ Прекинете го лекот доколку дојде до тешка реакција на хиперсензитивност. ◊ Годишен офталмолошки/аудиолошки преглед. ◊ Годишен мониторинг на телесна тежина, висина и полов развој кај педијатриски пациенти. ◊ Треба да се размисли за прекин на терапијата кај пациенти кои развиваат необјаснета цитопенија. ◊ Срцевата функција треба да се следи кај пациенти со сериозна преоптовареност со железо за време на долготрајно лекување со EJJADE. Не треба да се користи во тек на бременост, освен ако не е апсолутно неопходно. Доколку се користи, се препорачува дополнителна или алтернативна нехормонална контрацепција. ◊ Не се препорачува при доење. Производот содржи лактоза.

**Интеракции:** Не смее да се комбинира со други терапии на хелатори на железо. ◊ Не треба да се зема со антациди кои содржат алуминиум. ◊ Внимателно да се комбинира со лекови кои се метаболизираат преку CYP3A4 (на пр. циклоспорин, симвастатин, хормонални средства за контрацепција, бепририл, ерготамин). ◊ Истовремената употреба со моќни UGT индуктори (на пр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ритонавир, холестирамин) може да резултира во намалување на ефикасноста на EJJADE. Будно следење на нивото на гликоза е потребно кога реплинид (субстрат на CYP2C8) и EJJADE се користат истовремено. EJJADE може да ги зголеми и нивоата на други субстрати на CYP2C8, како што е пазилитаксел. ◊ Размислете за мониторинг на концентрацијата на теофилин и можност за намалување на дозата на теофилин. Можна е и интеракција со други субстрати на CYP1A2. ◊ Внимание е потребно кога се комбинира со лекови со улцероген потенцијал (на пр. NSAIDs, кортикостероиди, орални бифосфонати) или со антикоагуланти. ◊ Размислете за прилагодување на дозата на бубулфан кога се користи истовремено со EJJADE, бидејќи EJJADE може да ја зголеми изложеноста на бубулфан.

**Несакани дејства: Многу чести:** Покачен креатинин во крвта. **Чести:** главоболка, дијареја, запек, повраќање, гадење, абдоминална болка, абдоминална дистензија, диспепсија, покачени трансминази, осип, пруритус, протеинурија. **Не многу чести:** анксиозност, нарушување на сонот, вртоглавица, катаракта, макулопатија, глувост, болки во грлото, гастроинтестинално крварење, чир на желудник, дуоденален улкус, гастритис, хепатитис, холелитијаза, нарушување на пигментацијата, бубрежно тубуларно нарушување (стекнат Фанкони синдром), гликозурија, пирексија, едем, замор. **Ретки:** Езофагитис, оптички невритис, DRESS (реакции на лекот со еозинофилија и системски симптоми). ◊ **Непознато** (не може да биде проценето од податоците): Стивенс-Џонсонов синдром, панцитопенија, тромбоцитопенија, неутропенија, влошена анемија, реакции на хиперсензитивност (вклучително и анафилактички реакции и ангиоедем), метаболна ацидоза, гастроинтестинална перфорација, акутен панкреатит, хепатална инсуфициенција, хиперсензитивност - васкулитис, уртикарија, еритема мултиформе, алопеција, токсична епидермална некролиза (TEN), акутна бубрежна инсуфициенција, тубулоинтестинален нефритис, нефролитијаза, бубрежна тубуларна некроза. ◊ Погледнете го Збирниот извештај за карактеристиките на лекот за целосен список на несакани реакции.

**Начин на издавање на лекот:** Лекот се издава во аптека само на рецепт

**Пакување:** Кутија со 28 таблети за перорална суспензија

Овој лек е предмет на дополнителен мониторинг.

Тоа ќе овозможи брзо откривање на нови безбедносни информации.

**Здравствените работници се задолжени да пријават евентуални сомненија за несакани дејства преку националниот систем за известување.**

**Здравствените работници се задолжени да пријават евентуални сомненија за несакани дејства преку националниот систем за известување.**

Базирано на последно одобриениот Збирниот извештај за карактеристиките на лекот, Февруари 2020



**Novartis Pharma Services Inc.,**  
Претставништво Скопје  
Бул. Партизански одреди 15А/2-14, 1000 Скопје



EXL Pro Guide\_MAC/04\_05/20

 **NOVARTIS**