

Водич за Здравствени работници

DEFERASIROX

Зеокс / Zeoks (deferasirox) 180 mg филм-обложени таблети

Зеокс / Zeoks (deferasirox) 360 mg филм-обложени таблети

Овој водич обезбедува детални информации за дозирањето и следењето на пациентите кои се на терапија со деферасирукс, за да се минимизираат клучните несакани дејства, вклучително медицински грешки за време на терапијата.



Содржина

Што е деферасирокс?.....	3
Формулација и начин на употреба.....	4
Дозирање според индикација – важни разлики за да се минимизира потенцијалот за медицински грешки.....	4
Безбедност и важни препораки за следење.....	8
Други препораки за следење и постапки.....	12
Повик за пријавување на несакани дејства.....	14



Што е деферасирукс?

Одобрени индикации

Зеокс / Zeoks (deferasirox) филм-обложени таблети (180 mg, 360 mg)

Деферасирукс е индициран за третман на хронична преоптовареност 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.

Деферасирукс е индициран и за третман на хронична преоптовареност со железо поради трансфузии на крв, кога терапија со дефероксамин е контраиндицирана или несоодветна, во следните групи на пациенти:

- Педијатриски пациенти со бета-таласемија мајор со преоптовареност на 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 железо поради помалку чести трансфузии на крв (< 7 ml/kg/месец на спакувани еритроцити) на возраст од 2 години и постари.
- Кај возрасни и педијатриски пациенти со други анемии, на возраст од 2 години и постари.

Деферасирукс е индициран и за третман на хронична преоптовареност со железо за која е потребна хелациона терапија, кога терапијата со дефероксамин е контраиндицирана или несоодветна, кај пациенти со синдроми на таласемија независни од трансфузии на возраст од 10 години и постари.

Механизам на дејство

Деферасирукс е орално активен хелатор кој е високо селективен за железо (III). Претставува тридентен лиганд кој го врзува железото со висок афинитет во однос 2:1. Деферасирукс ја промовира екскрецијата на железо, примарно во фецесот. Деферасирукс има низок афинитет за цинк и бакар и не предизвикува константни ниски серумски нивоа на овие метали.

Цел на овој водич

Овој водич е наменет за пропишувачи на деферасирукс. Обезбедува детални информации за дозирањето и потребното следење на пациентите кои се на терапија со деферасирукс, за да се минимизираат потенцијалните безбедносни ризици.



Формулација и начин на употреба

Деферасирукс е достапен во форма на филм-обложени таблети, со јачина од 180 mg и 360 mg.

Деферасирукс филм-обложени таблети можат да се земаат на гладно или со лесен оброк.

Деферасирукс филм-обложени таблети треба да се проголтаат цели со чаша вода. За пациенти кои не можат да проголтаат цели таблети, таблетите можат да се искршат и да се администрираат така што ќе се посипат врз мека храна (пр. јогурт или пире од јаболка). Дозата треба да биде веднаш и комплетно консумирана, и не смее да се чува за подоцнежна употреба.

Деферасирукс треба да се зема еднаш дневно, по можност секој ден во исто време.

Дозирање според индикација – важни разлики за да се минимизира потенцијалот за медицински грешки

Дозирање за пациенти со таласемија независна од трансфузии (NTDT, од англ. non-transfusion-dependent thalassaemia)

Деферасирукс филм-обложени таблети демонстрираат повисока биорасположливост во споредба со формулациите на деферасирукс дисперзибилни таблети (видете го Збирниот извештај за особините на лекот). Во случај на промена на терапијата од дисперзибилни таблети на филм-обложени таблети, дозата на филм-обложени таблети треба да биде за 30% пониска од дозата на дисперзибилните таблети, заокружено на најблиската цела таблета.

- Препорачана почетна доза на деферасирукс:
 - 7 mg/kg телесна тежина/ден за филм-обложени таблети;
 - 10 mg/kg телесна тежина/ден за дисперзибилни таблети.
- Дози >14 mg/kg/ден за филм-обложени таблети / > 20 mg/kg/ден за дисперзибилни таблети не се препорачуваат.
- Кај пациенти со NTDT се препорачува само еден циклус на терапија. Редовно следете ги Вашите пациенти за да бидете сигурни дека терапијата е соодветна.



Соодветните дози за различни формулации се прикажани во долунаведената табела.

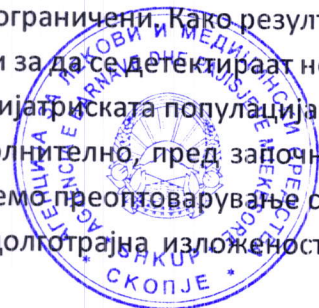
Табела бр. 1 Препорачани дози за **синдроми на таласемија независна од трансфузија (NTDT)**

	Филм-обложени таблети / гранули	Дисперзибилни таблети	Концентрација на железо во црн дроб (LIC)*	Серумски феритин
Почетна доза	7 mg/kg/ден	10 mg/kg/ден	≥5 mg Fe/g dw	или > 800 µg/l
Мониторинг	Месечно			
Чекори на прилагодување (на секои 3 – 6 месеци)	Зголемување (НАГОРНА ТИТРАЦИЈА за да се постигне таргетот кога е неопходно)		≥ 7 mg Fe/g dw	или > 2000 µg/l
	3,5 – 7 mg/kg/ден	5 – 10 mg/kg/ден		
	Намалување (НАДОЛНА ТИТРАЦИЈА за да се избегне прекумерна хелација)		< 7 mg Fe/g dw	≤ 2000 µg/l
	3,5 – 7 mg/kg/ден	5 – 10 mg/kg/ден		
Максимална доза	14 mg/kg/ден	20 mg/kg/ден		
	7 mg/kg/ден	10 mg/kg/ден		
	За возрасни		Не е испитано	и ≤ 2000 µg/l
	За педијатриски пациенти			
Прекин			< 3 mg Fe/g dw	или < 300 µg/l
Повторен третман			Не се препорачува	

Dw – сува тежина (од англ. dry weight); LIC – концентрација на железо во црн дроб (од англ. Liver iron concentration)

*LIC е препорачан метод за одредување на преоптовареност со железо.

ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ: Податоците за деца со NTDT се многу ограничени. Како резултат на тоа, терапијата со деферасирокс треба внимателно да се следи за да се детектираат несаканите дејства и да се следи преоптоварување со железо кај педијатриската популација. Кај NTDT пациенти се препорачува еден циклус на терапија. Дополнително, пред започнување на терапија со деферасирокс кај деца со NTDT кои имаат големо преоптоварување со железо, лекарот треба да земе предвид дека последиците од долготрајна изложеност кај овие пациенти се моментално непознати.



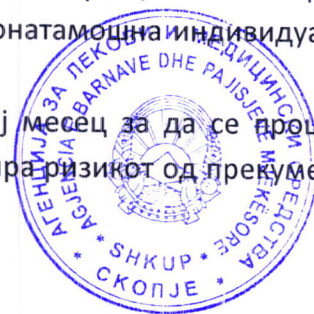
Дозирање за пациенти со хронична трансфузиона преоптовареност со железо

Деферасирокс филм-обложените таблети демонстрираат повисока биорасположливост во споредба со формулациите на деферасирокс дисперзибилни таблети. Во случај на премин од терапија со деферасирокс дисперзибилни таблети на деферасирокс филм-обложени таблети, дозата на филм-обложените таблети треба да биде за 30% пониска од дозата за дисперзибилните таблети, заокружено на најблиската цела таблета.

- Препорачана почетна доза:
 - 14 mg/kg телесна тежина/ден за деферасирокс филм-обложени таблети;
 - 20 mg/kg телесна тежина/ден за деферасирокс дисперзибилни таблети.
- Дози >28 mg/kg/ден за деферасирокс филм-обложени таблети / >40 mg/kg/ден за деферасирокс дисперзибилни таблети не се препорачуваат.
- Редовно следете ги Вашите пациенти за да бидете сигурни дека терапијата е соодветна.

Педијатриски пациенти со трансфузиона преоптовареност со железо

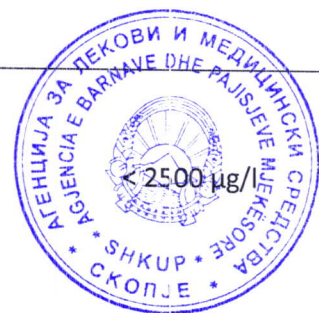
- Препораките за дозирање за педијатриски пациенти на возраст од 2 до 17 години со трансфузиона преоптовареност со железо се исти како и за возрасни пациенти. Промените во тежината на педијатриските пациенти со текот на времето треба да бидт земени предвид при пресметување на дозата.
- Кај деца со трансфузиона преоптовареност со железо на возраст од 2 до 5 години, изложеноста е помала отколку кај возрасни. За оваа возрасна група може да бидат потребни повисоки дози отколку кај возрасни пациенти. Меѓутоа, почетната доза треба да биде иста како и кај возрасни пациенти, со понатамошна индивидуална титрација.
- Се препорачува серумскиот феритин да се следи секој месец за да се процени одговорот на пациентот на терапијата и да се минимизира ризикот од прекумерна хелација.



Соодветните дози за различни формулации се прикажани во долунаведената табела.

Табела бр.2 Препорачани дози за трансфузиона преоптовареност со железо

	Филм-обложени таблети / гранули	Дисперзибилни таблети	Трансфузии	Серумски феритин
Почетна доза	14 mg/kg/ден	20 mg/kg/ден	После 20 единици (околу 100 ml/kg) од PRBC	или > 1000 µg/l
Алтернативни почетни дози	21 mg/kg/ден	30 mg/kg/ден	> 14 ml/kg/месец од PRBC (приближно > 4 единици/месец за возрасен)	
	7 mg/kg/ден	10 mg/kg/ден	< 7 ml/kg/месец од PRBC (приближно < 2 единици/месец за возрасен)	
За пациенти кои се добро менаџирани со дефероксамин	Една третина од дозата на дефероксамин	Половина од дозата на дефероксамин		
Мониторинг				Месечно
Таргет опсег				500 – 1000 µg/l
Чекори на прилагодување (на секои 3 – 6 месеци)	Зголемување (НАГОРНА ТИТРАЦИЈА за да се постигне таргетот кога е неопходно)			> 2500 µg/l
	3,5 – 7 mg/kg/ден до 28 mg/kg/ден	5 – 10 mg/kg/ден до 40 mg/kg/ден		
	Намалување (НАДОЛНА ТИТРАЦИЈА за да се избегне прекумерна хелација)			
	3,5 – 7 mg/kg/ден Кај пациенти на третман со дози > 21 mg/kg/ден	5 – 10 mg/kg/ден Кај пациенти на третман со дози > 30 mg/kg/ден		
	– Кога таргетот е постигнат			500 – 1000 µg/l
Максимална доза:	28 mg/kg/ден	40 mg/kg/ден		
Земете предвид прекин на терапијата				< 500 µg/l



PRBC – спакувани еритроцити (од англ. packed red blood cells)

Безбедност и важни препораки за следење

Непознати последици од долготрајна употреба кај педијатриски пациенти

Податоците за деца со NTDT се многу ограничени. Како резултат на тоа, терапијата со деферасирукс треба внимателно да се следи за да се детектираат несаканите ефекти и да се следи преоптоварувањето со железо кај педијатриската популација. Дополнително, пред започнување на терапија со деферасирукс кај деца со NTDT кои имаат големо преоптоварување со железо, лекарот треба да земе предвид дека последиците од долготрајна изложеност кај овие пациенти се непознати во моментот.

Кај педијатриски пациенти со NTDT, дозата не смее да биде повисока од 7 mg/kg/ден. Концентрацијата на железо во црниот дроб (LIC) треба да се следи на секои 3 месеци во случаи кога SF е $\leq 800 \mu\text{g/l}$ со цел да се избегне прекумерна хелација.

Мерењето на телесната тежина, висина и испитувањето на сексуалниот развој кај педијатриски пациенти треба да се извршува еднаш годишно.

Дозно-зависно покачување на серумскиот креатинин

Мониторинг на серумскиот креатинин и креатинин клиренс (CrCl)

Деферасирукс може да предизвика сериозни проблеми со бубрезите, кои можат да бидат фатални. Поради тоа, пред започнување на терапијата се препорачува двојна проценка на серумскиот креатинин. Серумскиот креатинин, CrCl (предвиден со Cockcroft–Gault или формулата за Модификација на Диетата кај Ренални Болести (MDRD, од англ. Modification of Diet in Renal Disease) кај возрасни и со Schwartz формулата кај деца), и/или нивоата на плазма цистатин С треба да се следат пред почетокот на терапијата, еднаш неделно за време на првиот месец по започнување на терапијата или по модификација на терапијата со деферасирукс, и понатаму еднаш месечно.

Методи за проценка на креатинин клиренс:

Cockcroft-Gault или MDRD формула кај возрасни и Schwartz формула кај деца



Ренален мониторинг и постапки

Табела бр. 3

Мониторинг пред почетокот на терапијата	Серумски креатинин		Креатинин клиренс
	Два пати (2x)	и	Еднаш (1x)
Контраиндицирано			<60 ml/min
Прв месец по почеток на терапија или модификација на дозата	Неделно	и	Неделно
Потоа	Месечно	и	Месечно
Намалување на дневната доза за 7 mg/kg/ден (филм-обложени таблети) или 10 mg/kg/ден (формулации на дисперзибилни таблети), доколку следните ренални параметри се забележани на две последователни посети и не можат да се поврзат со други причини			
Возрасни пациенти	>33% над просекот пред започнување на терапија	и	намалување <LLN (<90 ml/min)
Педијатриски пациенти	> ULN соодветно за возраста	и/или	намалување <LLN (<90 ml/min)
По намалување на дозата, прекинете ја терапијата, ако			
Возрасни и педијатриски пациенти	останува >33% над просекот пред започнување на терапијата	и/или	намалување <LLN (<90 ml/min)

LLN (долна граница од нормалниот опсег, од англ. lower limit of the normal range); ULN (горна граница од нормалниот опсег, од англ. upper limit of the normal range)

Врз основа на индивидуалните клинички околности, терапијата може повторно да се започне.

Доколку настанат абнормалности во нивоата на маркерите за ренална тубуларна функција и/или доколку е клинички индицирано, предвид треба да се земе намалување на дозата или прекин на терапијата:

- Протеинурија (треба да се направи испитување пред почеток на терапијата и потоа еднаш месечно)
- Гликозурија кај пациенти без дијабетес и со ниски нивоа на серумски калиум, фосфати, магнезиум или урати, фосфатурија, аминокиселини (вршете мониторинг според потребите).



Ренална тубулопатија е главно пријавена кај деца и адолесценти со бета-таласемија на терапија со деферасирокс. Педијатриските пациенти со таласемија можат да имаат зголемен ризик за ренална тубулопатија (особено метаболна ацидоза).

Пациентите треба да се упатат на специјалистички преглед и предвид можат да се земат понатамошни специјализирани испитувања (како ренална биопсија), доколку и покрај намалување на дозата и прекин на терапијата настане следното:

- Серумскиот креатинин остане значително покачен и
- Има перзистентна абнормалност на друг маркер на реналната функција (пр. протеинурија, Fanconi синдром).

Доколку пациентите развијат необјасливи промени на менталниот статус додека се на терапија со деферасирокс, особено педијатриските пациенти, предвид земете хиперамонемична енцефалопатија и рано мерење на нивоата на амонијак.

Покачување на вредностите на тестовите за проценка на функцијата на црниот дроб

Кај пациенти на терапија со деферасирокс е забележано покачување на вредностите на тестовите за проценка на функцијата на црниот дроб. Кај пациенти на терапија со деферасирокс се пријавени постмаркетиншки случаи на хепатален застој, понекогаш и фатален. Најголемиот дел од пријавените случаи на хепатален застој биле кај пациенти со значителни морбидитети, вклучувајќи претходно постоечка цироза на црниот дроб. Меѓутоа, улогата на деферасирокс како придонесувачки или влошувачки фактор не може да се исклучи.

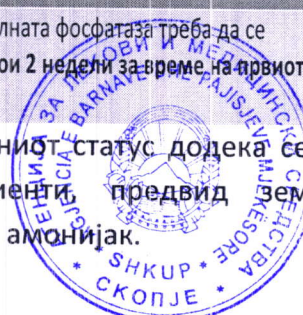
Доколку постои перзистентно и прогресивно покачување на нивоата на серумските трансаминази кое не може да се поврзе со други причини, терапијата со деферасирокс треба да се прекине. По воспоставување на причинителот за абнормалностите во тестовите за функцијата на црниот дроб или по враќање на нормалните нивоа, предвид може да се земе повторно внимателно започнување на терапијата со пониска доза, проследено со постепено зголемување на дозата.

Препораки за следење за тестовите за функцијата на црниот дроб

Табела бр. 4

Следење	Фреквенција
Серумски трансаминази Билирубин Алкална фосфатаза	Серумските трансаминази, билирубинот и алкалната фосфатаза треба да се проверат пред почетокот на терапијата, на секои 2 недели за време на првиот месец и еднаш месечно потоа.

Доколку пациентите развијат необјасливи промени на менталниот статус додека се на терапија со деферасирокс, особено педијатриските пациенти, предвид земете хиперамонемична енцефалопатија и рано мерење на нивоата на амонијак.



Аудиторни промени (намален слух)

Кај пациентите на терапија со деферасирокс се пријавени аудиторни нарушувања (намален слух), иако тие се помалку чести.

Се препорачува испитување на слухот пред почетокот на терапијата и во редовни интервали понатаму (на секои 12 месеци).

Доколку за време на терапијата се забележат нарушувања, предвид треба да се земе намалување на дозата или прекин на терапијата.

Табела бр. 5

Следење	Фреквенција	Постапка
Слук	Се препорачува аудиторен мониторинг пред почетокот на терапијата и потоа еднаш годишно.	Доколку за време на терапијата се појави нарушување на слухот, предвид треба да се земе намалување на дозата или прекин на терапијата.

Нарушување на видот (заматување на леќата)

Кај пациентите на терапија со деферасирокс се пријавени нарушувања на видот (заматување на леќата), иако тие се помалку чести.

Се препорачува офталмолошко испитување (вклучително фундоскопија), пред почетокот на терапијата и во редовни интервали потоа (на секои 12 месеци).

Доколку за време на терапијата се појават нарушувања, предвид треба да се земе намалување на дозата или прекин на терапијата.

Табела бр. 6

Следење	Фреквенција	Постапка
Офталмолошко (вклучително фундоскопија)	Офталмолошки мониторинг се препорачува пред почеток на терапијата и еднаш годишно потоа	Доколку за време на терапијата се појават нарушувања на видот, предвид земете намалување на дозата или прекин на терапијата

Прекумерна хелација кај NTDТ

Треба да се започне со хелациона терапија само доколку има докази за преоптовареност со железо (LIC ≥ 5 mg Fe/g [dw] или серумски феритин конзистентно >800 $\mu\text{g/l}$). LIC е префериран метод за одредување на преоптовареност со железо и треба да се користи секогаш кога е достапен. За време на хелационата терапија е потребна претпазливост, за да се минимизира ризикот од прекумерна хелација кај сите пациенти.

Кај педијатриски пациенти со NTDТ, дозата не треба да надмине 7 mg/kg/ден. Кај овие пациенти, неопходен е внимателен мониторинг на LIC и серумскиот феритин за да се избегне прекумерна хелација: дополнително на месечната проверка на серумскиот феритин, LIC треба да се следи на секои 3 месеци ако серумскиот феритин е ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Табела бр. 7

Следење	Фреквенција	Постапка
Серумски феритин (SF)	Пред почеток на терапијата и еднаш месечно потоа	Доколку SF <300 µg/l, прекинете ја терапијата
Концентрација на железо во црн дроб (LIC)	Сите пациенти: Пред почеток на терапија Само педијатриски пациенти: На секои 3 месеци ако SF е ≤800 µg/l	Ако LIC <3 mg Fe/g dw, прекинете ја терапијата

Други препораки за следење и постапки

За условите за прекинување на терапијата, Ве молиме видете ја долунаведената табела.

Табела бр. 8

Параметри	Услови за прекин на терапијата
SF	Конзистентно <500 µg/l (кај трансфузионо преоптоварување со железо) или <300 µg/l (кај NTDT синдроми)
Серумски креатинин	Возрасни и педијатриски пациенти: по намалување на дозата, кога серумскиот креатинин останува >33% над основната вредност и/или CrCl<LLN (90 ml/min) – упатете го пациентот кај специјалист нефролог и земете предвид биопсија
Протеинурија	Перзистентна абнормалност – упатете го пациентот на специјалист нефролог и земете предвид биопсија
Тубуларни маркери	Абнормалности на нивоата на тубуларни маркери и/или доколку е клинички индицирано – упатете го пациентот на специјалист нефролог и земете предвид биопсија (земете предвид и намалување на дозата)
Серумски трансаминази (ALT и AST)	Перзистентно и прогресивно зголемување на нивоата на црнодробните ензими
Метаболна ацидоза	Развој на метаболичка ацидоза
SJS, TEN, или било која друга тешка кожна реакција (пр. DRESS)	Сомнеж за било какви тешки кутани несакани реакции (SCAR): веднаш прекинете ја терапијата и не ја почнувајте повторно
Реакции на хиперсензитивност (пр. анафилакса, ангиоедем)	Појава на реакција: прекинете ја терапијата и преземете соодветни медицински мерки. Не ја воведувајте повторно терапијата кај пациенти кои имале реакција на хиперсензитивност поради ризикот од анафилактичен шок
Вид и слух	Нарушувања за време на терапијата (земете предвид намалување на дозата)
Цитопенија со непознато потекло	Развој на цитопенија со непознато потекло

ALT-аланин аминотрансфераза; AST-аспартат аминотрансфераза; CrCl-креатинин клиренс; DRESS-реакција на лек со еозинофилија и системски симптоми; LLN-долна граница на нормалниот опсег; NTDT-таласемија независна од трансфузија; SF-серумски феритин; SJS-Stevens-Johnson-ов синдром; TEN-токсична епидермална некролиза



Ве молиме видете ја долунаведената табела за соодветен мониторинг и маркери

Табела бр. 9

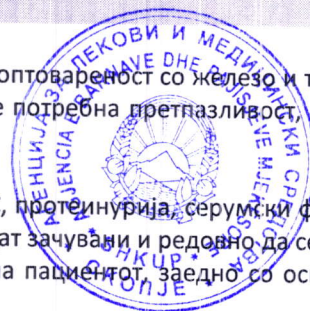
	Основна вредност	Првиот месец по почеток на терапијата или по модификација на дозата	Месечно	На 3 месеци	Годишно
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (за педијатриски пациенти само со NTDT, ако SF е ≤800 µg/l)	
Серумски креатинин	2x	Неделно (треба да се испитува еднаш неделно и за време на првиот месец по модификација на дозата)	✓		
Креатинин клиренс и/или плазма цистатин С	✓	Неделно (треба да се испитува еднаш неделно и за време на првиот месец по модификација на дозата)	✓		
Протеинурија	✓		✓		
Серумски трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза	✓	На секои 2 недели	✓		
Телесна тежина, висина и сексуален развој	✓				✓ ^b
Аудиторни/офталмолошки испитувања (вклучително фундоскопија)	✓				✓

LIC-концентрација на железо во црн дроб; SF-серумски феритин.

a За пациенти со NTDT, LIC е преферираниот метод за испитување на преоптовареност со железо и треба да се користи секогаш кога е достапен. За време на хелационата терапија е потребна претпазливост, за да се минимизира ризикот од прекумерна хелација кај сите пациенти.

b Само педијатриски пациенти.

Резултатите од тестовите за серумски креатинин, CrCl, плазма цистатин С, протеинурија, серумски феритин, црnodробни трансаминази, билирубин и алкална фосфатаза треба да бидат зачувани и редовно да се следат за можни трендови. Резултатите треба да се забележат и во картонот на пациентот, заедно со основните вредности пред почетокот на терапијата, за сите тестови.



Повик за пријавување на несакани дејства

Ве молиме пријавете го секој сомнеж за несакано дејство, забележан кај пациентите кои примаат Зеокс (deferasirox). Пријавувањето на несаканите дејства по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <https://malmed.gov.mk>.

Дополнително, сомнежот за несакано дејство на овој лек можете да го пријавите и до Носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија:

ЗЕНТИВА ПХАРМА МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Скопје

Адреса: ул. Јордан Мијалков бр. 48-1/1-2 1000 Скопје

Република Северна Македонија

Телефон: +389 2 3177 134

Контакт: Марија Зајкова – одговорно лице за фармаковигиланца

e-mail: PV-Macedonia@zentiva.com или

marija.zajkova@zentiva.com

Користена литература:

1. Одобрен збиен извештај за особините на лекот Зеокс; последна ревизија мај, 2022
2. План за менаџирање на ризик – Deferasirox Risk Management Plan, version 0.3, DLP 12/04/2019

