



ВАЖНИ ИНФОРМАЦИИ ЗА ЛЕКУВАЊЕТО СО ДЕФЕРАСИРОКС ЗА ЗДРАВСТВЕНИ РАБОТНИЦИ

Овој водич претставува едукативен материјал кој е задолжителен како услов за ставање во промет на лекот Деферасирукс Плива филм-обложени таблети, со цел дополнително минимизирање на важни одбрани ризици.

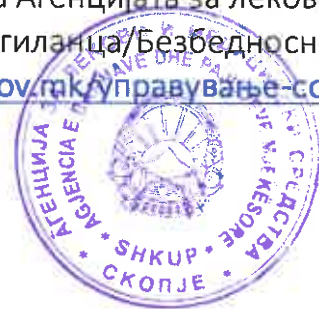




Без промотивна содржина.

Информациите дадени во овој едукативен материјал не ги заменуваат оние дадени во Збирниот извештај за особините на лекот Деферасирокс Плива. За целосни информации, прочитајте го Збирниот извештај за особините на лекот (достапен на <https://malmed.gov.mk/регистар-на-лекови/>).

Овој едукативен материјал може да се најде на веб-страницата на Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД) во делот Фармаковигиланца/Безбедносни информации за лекови/Управување со ризик на <https://malmed.gov.mk/управување-со-ризик>



Резиме на важни ризици и препорачани постапки за нивна превенција и/или минимизирање

Деферасирукс предизвикува зголемување на серумскиот креатинин кај некои пациенти, затоа:

- ✓ треба да се следат нивоата на серумски креатинин
 - во два наврати пред почетокот на третманот
 - секоја недела во текот на првиот месец по започнувањето на третманот или по прилагодување на терапијата
 - потоа еднаш месечно
- ✓ дозата треба да се намали за 10 mg/kg ако се зголеми серумскиот креатинин
 - возрасни пациенти: >33% над почетната вредност и клиренс на креатинин <DGN (90 ml/min)
 - педијатриски пациенти: или >GGN (горна граница на нормала) или кога клиренсот на креатинин паѓа на <DGN при две последователни посети
- ✓ третманот треба да се прекине по намалување на дозата во случај на зголемување на серумскиот креатинин
 - возрасни и педијатриски пациенти: останува >33% над почетната вредност или клиренсот на креатинин <DGN (90 ml/min)
- ✓ треба да се земе предвид биопсија на бубрег:
 - кога серумскиот креатинин е покачен, а откриена е уште една абнормалност (на пр. протеинурија, знаци на Фанкониов синдром).

Кај пациенти третирани со деферасирукс може да се појават покачувања на серумските трансаминази, затоа

- треба да се прават тестови за функцијата на црниот дроб пред пропишување на лекот, на секои две недели во текот на првиот месец од терапијата, а потоа во месечни интервали или почесто доколку е клинички индицирано.
- овој лек не се пропишува на пациенти со претходно тешко заболување на црниот дроб
- третманот треба да се прекине ако се забележи постојано и прогресивно зголемување на ензимите на црниот дроб

Потребно е да се вршат годишни прегледи на слухот и видот.

Филм-обложените таблети се формулација со прилагодена јачина на деферасирукс, со поголема биорасположивост од таблетите за перорална суспензија.

Кога пациентите се префрлаат од таблети за перорална суспензија на деферасирукс филм-обложени таблети, мора да се користи различна доза и начин на администрација.



ЗА ЛЕКОТ ДЕФЕРАСИРОКС ПЛИВА (DEFERASIROKS)

Деферасирукс е индициран за лекување на хронично преоптоварување со железо поради чести трансфузии на крв (≥ 7 ml/kg/месечно еритроцитен концентрат) кај пациенти со бета-таласемија мајор на возраст од 6 години и постари.

Деферасирукс е индициран и за третман на хронично преоптоварување со железо поради трансфузија на крв кога терапијата со дефероксамин е контраиндицирана или несоодветна кај следните групи пациенти:

- педијатриски пациенти со бета-таласемија мајор и преоптоварување со железо поради чести трансфузии на крв (≥ 7 ml/kg/месечно еритроцитен концентрат) на возраст од 2 до 5 години
- педијатриски и возрасни пациенти со бета-таласемија мајор и преоптоварување со железо поради ретки трансфузии на крв (< 7 ml/kg/месечно еритроцитен концентрат) на возраст од 2 години и постари
- педијатриски и возрасни пациенти со други видови анемија на возраст од 2 години и постари

Деферасирукс е исто така индициран за третман на хронично преоптоварување со железо за кое е потребна терапија со хелатори на железо кога терапијата со дефероксамин е контраиндицирана или несоодветна кај пациенти на возраст од 10 години и постари со синдроми на таласемија кои не се зависни од трансфузија.



ПРЕД ЗАПОЧНУВАЊЕ НА ЛЕКУВАЊЕ СО ДЕФЕРАСИРОКС

МЕРЕЊА ПРЕД ЗАПОЧНУВАЊЕ СО ЛЕКУВАЊЕ ¹	
ИСПИТУВАЊЕ	ПРЕД ЛЕКУВАЊЕ
SF	✓
LIC*	✓
Серумски креатинин	2X
CrCl и/или цистатин С во плазма	✓
Протеинурија	✓
Серумски трансаминази (ALT i AST)	✓
Билирубин	✓
Алкална фосфатаза	✓
Тестирање на слухот	✓
Офталмолошко тестирање	✓
Тежина, висина и полов развој (педијатриски пациенти)	✓

ALT, аланин аминотрансфераза; AST, аспартат аминотрансфераза; CrCl, клиренс на креатинин; LIC, концентрација на железо во хепар; SF, серумски феритин

*За пациенти со таласемија независна од трансфузија (TNT): измерете го преоптоварувањето со железо со помош на LIC. За пациенти со TNT, LIC е претпочитаниот метод за одредување на преоптоварувањето со железо и треба да се користи секогаш кога е достапен. Потребна е претпазливост за време на хелатната терапија да се минимизира ризикот од прекумерна хелација кај сите пациенти



ДОЗИРАЊЕ НА ДЕФЕРАСИРОКС ПЛИВА ФИЛМ-ОБЛОЖЕНИ ТАБЛЕТИ

а. Кај пациенти со хронично преоптоварување со железо поради трансфузии

- препорачана почетна доза: 14 mg/kg/ден телесна тежина¹
- не се препорачуваат дози >28 mg/kg/ден¹
- редовно следете ги вашите пациенти¹



Почетна доза на филм-обложени таблети Деферасирокс Плива (деферасирокс) и прилагодување на дозата кај пациенти со преоптоварување со железо поради трансфузии¹

ЗАПОЧНЕТЕ со терапија	ЗГОЛЕМУВАЈТЕ ЈА ДОЗАТА за да ја постигнете целта кога е потребно *	НАМАЛУВАЈТЕ ЈА ДОЗАТА за да избегнете прекумерна хелација	ПРЕКИНУВАЊЕ Размислете за прекин откако ќе се постигне целта
14 мг/кг телесна тежина дневно (препорачана почетна доза) после 20 единици (~100 ml/kg) концентрат на еритроцити или SF>1000 µg/l	Зголемување во интервали од 3,5 до 7 mg/kg/ден до доза од 28 mg/kg/ден	Намалување на дозата постепено од 3,5 до 7 mg/kg/ден кога SF = 500- 1000 µg/l	SF постојано <500 µg/l
7 мг/кг телесна тежина дневно <7 ml/kg/месечно концентрат на еритроцити (~ <2 единици/месец за возрасен)	Зголемување во интервали од 3,5 до 7 mg/kg/ден до доза од 28 mg/kg/ден	/	
21 мг/кг телесна тежина дневно >14 ml/kg/месечно концентрат на еритроцити (~>4 единици/месец за возрасен)	Зголемување во интервали од 3,5 до 7 mg/kg/ден до доза од 28 mg/kg/ден	Намалување на дозата во чекори од 3,5 до 7 mg/kg/ден кога SF е постојано <2500 µg/l и покажува тренд на намалување со текот на времето	
Пациенти кои веќе се добро контролирани со терапија со дефероксамин Може да се земе предвид почетна доза на филм-обложени таблети Деферасирокс Плива која бројчено е една третина од дозата на дефероксамин.	Зголемување постепено од 3,5 до 7 mg/kg/ден ако дозата е <14 mg/kg/телесна тежина дневно и не е постигната доволна ефикасност.	Намалување на дозата во чекори од 3,5 до 7 mg/kg/ден кога SF е постојано <2500 µg/l и покажува тренд на намалување со текот на времето	

SF, серумски феритин

* Дополнително, зголемувањето на дозата треба да се земе предвид само ако пациентот добро го толерира лекот.



Педијатриски пациенти со преоптоварување со железо поради трансфузија¹

- Препорачаната доза за педијатриски пациенти на возраст од 2 до 17 години со преоптоварување со железо поради трансфузија е иста како и за возрасни пациенти. Промената на телесната тежина кај педијатриските пациенти во текот на третманот мора да се земе предвид при пресметување на дозата
- изложеноста на лекот кај деца со трансфузиско преоптоварување со железо од 2 до 5 години старост е помала отколку кај возрасните. Затоа, во оваа возрасна група може да бидат потребни повисоки дози отколку кај возрасните. Почетната доза, сепак, треба да биде иста како кај возрасните и може подоцна индивидуално да се титрира.

b. Кај пациенти со таласемија независна од трансфузија (TNT)

- препорачана почетна доза: 7 mg/kg/ден од телесната тежина¹
- дози > 14 mg/kg/ден не се препорачуваат¹
- за пациенти со TNT, се препорачува само еден циклус на третман со Деферасирокс Плива¹
- редовно следете ги вашите пациенти за да обезбедите соодветен третман¹

Почетна доза на филм-обложени таблети Деферасирокс Плива (деферасирокс) и прилагодување на дозата кај пациенти со таласемија независна од трансфузија ¹			
ЗАПОЧНЕТЕ ТЕРАПИЈА *	ЗГОЛЕТЕТЕ ЈА ДОЗАТА за да ја постигнете целта кога е потребно *, **	НАМАЛЕТЕ ЈА ДОЗАТА за да избегнете прекумерна хелација	ПРЕКИНЕТЕ ЈА терапијата откако ќе се постигне целта
7 mg/kg/ден	Зголемување во интервали од 3,5 до 7 mg/kg/ден до максимална доза од 14 mg/kg/ден за возрасни пациенти.	Намалување на дозата на 7 mg/kg/ден или помалку	Нема достапни податоци за повторен третман на пациенти кај кои што повторно се акумулира железо откако ќе постигнат задоволително ниво на железо во телото, затоа не може да препорача повторување на третманот
LIC ≥5 mg Fe/g тежина на суво ткиво на црниот дроб ИЛИ SF постојано >800 µg/l	LIC ≥7 mg Fe/g тежина на суво ткиво на црниот дроб ИЛИ SF постојано >2000 µg/l	LIC <7 mg Fe/g тежина на суво ткиво на црниот дроб ИЛИ SF постојано ≤2000 µg/l	ЦЕЛ LIC <3 mg Fe/g тежина на суво ткиво на црниот дроб ИЛИ SF постојано <300

LIC, концентрација на железо во црниот дроб; SF, серумски феритин

* Дози над 14 mg/kg/ден не се препорачуваат за пациенти со TNT. Кај пациенти кај кои LIC не е утврдено и SF ≤2000 µg/l, дозирањето не треба да надминува 7 mg/kg/ден..

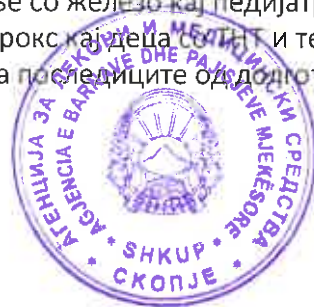
** Дополнително, зголемувањето на дозата треба да се земе предвид само ако пациентот добро толерира лекот

Педијатриски пациенти со ТНТ¹

Кај педијатриски пациенти, дозата не треба да надминува 7 mg/kg/ден. LIC треба да се следи на секои 3 месеци кога SF е $\leq 800 \mu\text{g/l}$ за да се избегне прекумерна хелација.¹

ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ:

Податоците кај деца со ТНТ се многу ограничени. Затоа, терапијата со деферасирокс треба внимателно да се следи за несакани реакции и преоптоварување со железо кај педијатриската популација. Дополнително, пред да се администрира деферасирокс кај деца со ТНТ и тешко преоптоварување со железо, лекарот треба да биде свесен дека последиците од долготрајната изложеност кај такви пациенти во моментот се непознати.¹



ВАЖНИ ЗАБЕЛЕШКИ ЗА ПРЕКИН НА ТРЕТМАНОТ СО ДЕФЕРАСИРОКС¹

ЗАБЕЛЕШКА	УСЛОВИ ЗА ПРЕКИНУВАЊЕ НА ЛЕКУВАЊЕТО
SF	Постојано <500 µg/l (при преоптоварување со железо поради трансфузија) или <300 µg/l (кај TNT синдром)
Серумски креатинин	Возрасни и педијатриски пациенти: по намалување на дозата, ако останува >33% над почетната вредност и/или CrCl < DGN (90 ml/min), исто така упатете го пациентот кај нефролог и разгледајте ја можноста за биопсија
Протеинурија	хронично нарушување - исто така, упатете го пациентот кај нефролог и размислете за биопсија
Маркери на тубуларна функција	Абнормалности во нивоата на маркерите за тубуларна функција и/или доколку е клинички индицирано - упатете го пациентот кај нефролог и разгледајте ја можноста за биопсија (размислете и за намалување на дозата)
Серумски трансаминази (ALT и AST)	Хронично и прогресивно зголемување на ензимите на црниот дроб
Метаболна ацидоза	Развој на метаболна ацидоза
SJS, TEN или било која друга тешка кожна реакција (на пр. DRESS)	При сомнеж на реакција: веднаш прекинете ја терапијата и не ја воведувајте повторно.
Реакции на преосетливост	Доколку се појави реакција: прекинете ја употребата и започнете соодветна медицинска интервенција. Не го давајте повторно лекот кај пациенти кои имале реакција на преосетливост поради ризикот од анафилактичен шок.
Вид и слух	Нарушувања за време на третманот (исто така, земете предвид и намалување на дозата)
Необјаснета цитопенија	Развој на необјаснета цитопенија

DRESS, реакција на лекот придружена со еозинофилија и системски симптоми; DGN, долна граница на нормалата; SJS, Стивенс-Џонсонов синдром; TEN, токсична епидермална некролиза



ПРЕПОРАКИ ЗА МОНИТОРИНГ НА ПАЦИЕНТИТЕ ПРЕД И ЗА ВРЕМЕ НА ЛЕКУВАЊЕТО СО ДЕФЕРАСИРОКС¹

	На почеток	Во првиот месец по започнувањето на терапијата со деферасирокс или по промената на дозата	Месечно	Секои 3 месеци	Годишно
SF	✓		✓		
LIC*	✓			✓ (само кај педијатриски пациенти ако $SF \leq 800 \mu g/l$)	
Серумски креатинин	2x	НЕДЕЛНО (исто така треба да се тестира неделно во текот на првиот месец по промената на дозата)	✓		
Клиренс на креатинин и/или цистатин Ц во плазмата	✓	НЕДЕЛНО (исто така треба да се тестира неделно во текот на првиот месец по промената на дозата)	✓		
Протеинурија	✓		✓		
Серумски трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза	✓	СЕКОИ 2 НЕДЕЛИ	✓		
Телесна тежина, висина и полов развој (педијатриски пациенти)	✓				✓
Тестирање на слухот/видот (вклучувајќи фундускопија)	✓				✓

* За пациенти со таласемија независна од трансфузија (TNT): измерете преоптоварување со железо користејќи LIC. За пациенти со TNT, LIC е претпочитаниот метод за одредување на преоптоварувањето со железо и треба да се користи секогаш кога е достапен. Потребна е претпазливост за време на хелатната терапија за да се минимизира ризикот од прекумерна хелација кај сите пациенти¹



Резултатите од тестовите за серумски креатинин, клиренс на креатинин, плазматски цистатин Ц, протеинурија, SF, хепатални трансаминази, билирубин и алкална фосфатаза треба редовно да се евидентираат и редовно да се оценуваат за да се идентификуваат трендовите. Резултатите исто така треба да се евидентираат и во картонот на пациентот, заедно со нивоата пред третманот за сите тестови.

МОНИТОРИНГ НА СЕРУМСКИ КРЕАТИН И КЛИРЕНС НА КРЕАТИН

Се препорачува серумскиот креатинин да се процени двапати пред започнување на терапијата. Серумскиот креатинин, клиренсот на креатинин (проценет со користење на формулата Cockcroft-Gault или MDRD (англ. Modification of Diet in Renal Disease) кај возрасни и со помош на формулата Schwartz (кај деца) и/или нивоата на цистатин Ц во плазмата треба да се следат пред терапијата, неделно во текот на првиот месец по започнувањето или промената на терапијата со деферасирокс, а потоа месечно.

Методи за проценка на клиренсот на креатинин³

Како информација, подолу е даден краток преглед на методите за проценка на клиренсот на креатинин кај возрасни и деца при препишување на деферасирокс. Откако ќе се избере метод, не смеете да користите други формули наизменично.

Возрасни

Cockcroft-Gaultova формула²

Cockcroft-Gaultova формулата користи мерења на серумскиот креатинин и тежината на пациентот за да го предвиди клиренсот на креатинин. Формулата го прикажува клиренсот на креатинин во ml/min.

$$\text{Клиренс на креатинин} = \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{тежина (kg)}}{72 \times \text{серумски креатинин (mg/dl)}} \times 1.04 \quad (100 \text{ ml})$$

Кај женските пациенти, клиренсот на креатинин се множи со 0,85

ЗАБЕЛЕШКА: ако серумскиот креатинин се дава во $\mu\text{mol/l}$ наместо во mg/dl , константата треба да биде 815 наместо 72



Формула СКD-EPI ^{4,5}

Во општата пракса и јавното здравство, предност се дава на усвојувањето на формулата СКD-EPI (Соработка во областа на епидемиологијата на хронична бубрежна болест) во Северна Америка, Европа и Австралија и користејќи го како компаратор за нови формули на сите локации.

Брзина на гломеруларна филтрација (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Возраст}} \times 1,018$ [ако е жена] $\times 1,159$ [ако е црна раса], при што Scr серумски креатинин, k е 0,7 за жени и 0,9 за мажи, α е - 0,329 за жени и -0,411 за мажи, min означува минимум за Scr/k или 1, а max означува максимум за Scr/k или 1.

Педијатриски пациенти

Schwartzova формула⁶

$$\text{Креатинин клиренс} = \frac{\text{константа} \times \text{висина (cm)}}{\text{серумски креатинин (mg/dl)}}$$

ЗАБЕЛЕШКА: Константата е 0,55 кај деца и женски адолесценти или 0,70 кај мажики адолесценти





Постапка во случај на изменети вредности

Деферасирукс филм-обложени таблети: потребно е да се намали дозата за 7 mg/kg/ден, ако¹

- возрасни: серумски креатинин >33% над почетната вредност и клиренс на креатинин <DGN (90 ml/min) на два последователни прегледи
- педијатриски пациенти: серумски креатинин над GGN за таа возраст и/или ако клиренсот на креатинин падне <DGN (<90 ml/min) на два последователни прегледи

Прекинете го третманот по намалување на дозата ако:

- серумскиот креатинин останува >33% над почетната вредност, и/или
- паѓа клиренсот на креатинин <DGN (90 ml/min)

Доколку е клинички индицирано, следете ја бубрежната тубуларна функција (на пр. протеинурија, гликозурија кај лица без дијабетес со ниски нивоа на калиум, фосфат, магнезиум или урат во серумот, фосфатурија, аминокиселини)

- размислете за намалување на дозата или привремено прекинување на дозирањето доколку се појават нарушувања
- бубрежна тубулопатија е пријавена главно кај деца и адолесценти со бета таласемија третирани со деферасирукс

Упатете го пациентот кај нефролог и разгледајте ја можноста за биопсија на бубрег

- кога серумскиот креатинин е значително покачен и се забележува друго нарушување (на пр. протеинурија, знаци на Фанкони синдром) и покрај намалувањето на дозата или привременото прекинување на дозирањето

Пациентите со претходно постоечко заболување на бубрезите и пациентите кои примаат лекови кои ја потиснуваат бубрежната функција може да бидат изложени на поголем ризик од компликации. Кај пациентите кои развиваат дијареја или повраќање треба да се обезбеди соодветна хидратација.



ВЛИЈАНИЕ ВРЗ ЦРНИОТ ДРОБ

Проценка на функцијата на црниот дроб

Кај пациенти третирани со деферасирукс се забележани покачувања на тестовите за функцијата на црниот дроб

- по ставање на лекот во промет, кај пациенти третирани со деферасирукс забележани се случаи на откажување на црниот дроб, понекогаш фатално,
- повеќето пријави за откажување на црниот дроб вклучуваат пациенти со значајни морбидитети, вклучувајќи претходно постоечка цироза на црниот дроб
- сепак, улогата на деферасирукс како фактор што придонесува или ја влошува оваа состојба не може да се исклучи

Следете ја функцијата на црниот дроб пред пропишување, а потоа на месечни интервали или почесто според клиничките индикации.

Прекинете го третманот ако се забележат хронични и прогресивни покачувања на ензимите на црниот дроб.

Препораки кај оштетување на функцијата на црниот дроб

Деферасирукс не се препорачува кај пациенти со претходно постоечко тешко заболување на црниот дроб (Child-Pugh стадиум C). Кај пациенти со умерено оштетување на црниот дроб (Child Pugh стадиум B)

- дозата треба значително да се намали, а потоа постепено да се зголемува до границата од 50%, а деферасирукс мора да се користи со претпазливост кај такви пациенти
- функцијата на црниот дроб треба да се следи кај сите пациенти пред третманот, на секои 2 недели во текот на првиот месец, а потоа месечно

Фармакокинетиката на деферасирукс не била засегната од нивоата на хепатални трансминази до 5 пати повисоки од горната граница на нормален опсег.





ПРИЈАВУВАЊЕ НА НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Пријавувањето на несаканите дејства, регистрирани по пуштање 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 може да го пријават секој сомнеж на несакано дејство од лекот во 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 страницата на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

Несаканите дејства од лекот може да ги пријавите и на носителот на одобрението за ставање на лекот во промет:

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје,

ул. Наум Наумовски Борче бр. 40, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

Контакт: Весна Симонова

Одговорно лице за фармаковигиланца

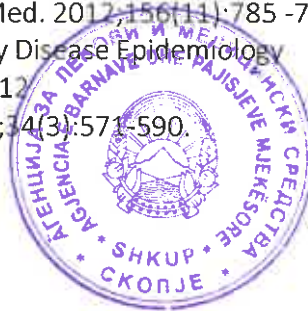
Тел. 070/230686

е-пошта: safety.macedonia@tevapharm.com



Литература:

1. Деферасирукс Плива (деферасирукс) филм-обложени таблети: Збирен извештај за особините на лекот; декември 2022.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Nephron. 1976;16(1):31-41.
3. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Ann Intern Med. 2012;156(11):785-795
4. 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
5. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. Pediatr Clin North Am. 1987;34(3):571-590.



100



БЕЛЕШКИ:



Lined area for notes, consisting of multiple horizontal lines.

