

# VODIČ ZA LEKARE

## VAŽNE INFORMACIJE O TERAPIJI LEKOM EXJADE▼ (deferasiroks)

▼Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem.

Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija.

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

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

Informacije navedene u ovom vodiču ne zamenjuju one navedene u sažetku karakteristika leka. Za potpune informacije pre primene leka molimo da pročitate sažetak karakteristika za lek Exjade.

---

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

---

### Lečenje lekom Exjade povezano je s rizikom od:

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

Pažljivo proučite dostupne formulacije leka deferasiroks, doziranje, uslove primene, tablicu za preračunavanje doze kod prelaska s jedne formulacije leka na drugu, kao i preporuke za praćenje pacijenata pre i tokom terapije lekom deferasiroks.

### Kako bi se rizik od prekomerne helacije sveo na najmanju moguću meru i procenio odgovor pacijenta na terapiju, potrebno je pažljivo pratiti:

- proteinuriju — pre terapije, nakon toga jednom mesečno
- bubrežnu funkciju — kreatinin u serumu, klirens kreatinina i/ ili cistatin C u plazmi treba pratiti pre terapije, jednom nedeljno tokom prvog meseca nakon početka terapije ili modifikacije terapije lekom Exjade ( uključujući i zamenu formulacije) i jednom mesečno posle toga. Ostale markere tubularne funkcije bubrega treba pratiti po potrebi.
- jetrenu funkciju — proveriti serumske transaminaze, bilirubin i alkalnu fosfatazu pre uvođenja terapije, svake 2 nedelje tokom prvog meseca terapije, nakon toga mesečno.
- Ispitivanje sluha i vida treba uraditi pre terapije, nakon toga godišnje.
- Telesnu masu, visinu i polni razvoj treba uraditi pre terapije, kod pedijatrijskih pacijenata nakon toga jednom godišnje.

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

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

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

Bezbednost i efikasnost leka Exjade kod dece od rođenja do 23 meseci još nije utvrđena.

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

### Preporuke za praćenje pacijenata pre i tokom terapije deferasiroksom

	Početna vrednost	Prvi mesec po uvođenju deferasiroksa ili po korekciji doze	Jednom mesečno	Na svaka 3 meseca	Jednom godišnje
SF	✓		✓		
LICa	✓			✓ (samo za pedijatrijske pacijente ako je SF ≤800 µg/L)	
Kreatinin u serumu	2X	Jednom nedeljno (potrebno je testirati jednom nedeljno i prvog meseca po korekciji doze)	✓		
Klirens kreatinina i/ili cistatin C u plazmi	✓	Jednom nedeljno (potrebno je testirati jednom nedeljno i prvog meseca po korekciji doze)	✓		

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

<sup>a</sup>Za pacijente sa talasemijom nezavisnom od transfuzija (NTDT): Preopterećenost gvoždjem se meri pomoću vrednosti LIC. Za pacijente sa NTDT, LIC je preporučeni metod određivanja preopterećenosti gvoždjem i treba je koristiti gde god je dostupna. Potreban je oprez tokom helacijske terapije da se na najmanju meru svede rizik od prekomerne helacije kod svih pacijenata.

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

## Poređenje doza između Exjade film tableta i Exjade disperzibilne tablete

### U Republici Srbiji dostupne su dve formulacije deferasiroksa:

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

Obe formulacije sadrže istu aktivnu supstancu (deferasiroks).

Exjade film tablete imaju viši nivo biološke raspoloživosti od disperzibilnih tableta

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

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

### Važne razlike između Exjade film tableta i disperzibilnih tableta

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



Na slici nisu prikazane prave veličine tableta.

## Poređenje doza između Exjade film tableta i Exjade disperzibilne tablete

### Prelazak sa disperzibilnih tableta na film tablete

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

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

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

### Poređenje doza između Exjade film tableta i disperzibilne tablete

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

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

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

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

<b>ZAPOČNITE</b> terapiju	<b>POVEĆAVAJTE DOZU</b> da postignete ciljni SF kada je to neophodno <sup>a</sup>	<b>SMANJUJTE DOZU</b> da izbegnete prekomernu helaciju	<b>PREKINITE</b> terapiju čim postignete ciljnu vrednost SF
<b>14 mg/kg telesne mase na dan (preporučena početna doza)</b> 20 jedinica (~100 ml/kg) koncentrovanih eritrocita ili SF >1000 µg/L	Povećavati za po 3,5 do 7 mg/kg/dan	Smanjivati dozu za po 3,5 do 7 mg/kg/dan kada je SF=500-1000 µg/L, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu	<b>SF dosledno &lt;500 µg/L</b>
<b>7 mg/kg telesne mase na dan</b> <7 ml/kg/mesečno koncentrovanih eritrocita (~ <2 jedinice/mesečno za odrasle)	Povećavati za po 3,5 do 7 mg/kg/dan		

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

SF, feritin u serumu;

<sup>a</sup>Uz to, povećanje doze dolazi u obzir samo ako pacijent dobro podnosi lek.

### Pedijatrijski pacijenti preopterećeni gvoždem zbog čestih transfuzija

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

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

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

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

<b>ZAPOČNITE</b> terapiju <sup>a</sup>	<b>POVEĆAVAJTE</b> <b>DOZU</b> da postignete ciljni SF kada je to neophodno <sup>a,b</sup>	<b>SMANJUJTE</b> <b>DOZU</b> da izbegnete prekomernu helaciju	<b>PREKINITE</b> terapiju čim postignete ciljnu vrednost SF
<b>7 mg/kg telesne mase na dan</b>	Povećavati za po 3,5 do 7 mg/kg/dan	Smanjivati dozu do 7 mg/kg/dan ili još niže, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu	Nema raspoloživih podataka o ponovnoj terapiji pacijenata kod kojih je došlo do ponovne akumulacije gvožđa pošto je prethodno postignut zadovoljavajući nivo gvožđa u telu, pa se stoga ponovna terapija ne može preporučiti.
LIC ≥ 5 mg Fe/g st ILI SF dosledno >800 µg/L	LIC ≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosledno >2000 µg/L	LIC ≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosledno >2000 µg/L	<b>CILJ</b> LIC < 3 mg Fe/g su- vog tkiva jetre ILI SF dosledno <300 µg/L

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

<sup>a</sup>Kod pacijenata sa NTDT ne preporučuju se doze preko 14 mg/kg/dan. Kod pacijenata kod kojih LIC nije procenjivana, a vrednost SF je ≤ 2000 µg/L, doza ne sme da pređe 7 mg/kg/dan.

<sup>b</sup>Dodatno, povećanje doze dolazi u obzir samo ako pacijent dobro podnosi lek.

### Pedijatrijski pacijenti sa NTDT

Kod pedijatrijskih pacijenata doza ne sme da pređe 7 mg/kg/day. LIC treba kontrolisati na svaka 3 meseca kada je SF ≤ 800 µg/L da bi se izbegla prekomerna helacija.

**UPOZORENJE:** Podaci o deci sa NTDT su veoma ograničeni. Zbog toga u pedijatrijskoj populaciji terapiju deferasiroksom treba pažljivo nadzirati da bi se uočila neželjena dejstva i pratila opterećenost gvožđem. Za pacijente sa NTDT predlaže se samo jedan ciklus lečenja. Uz to, pre primene deferasiroksa kod dece sa NTDT i velikim opterećenjem gvožđem lekar treba da zna da u ovom trenutku nije poznato kakve su posledice dugoročnog izlaganja ovih pacijenata.

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

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

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

<b>ZAPOČNITE</b> terapiju	<b>POVEĆAVAJTE DOZU</b> da postignete ciljnu SF kada je to neophodno <sup>a</sup>	<b>SMANJUJTE DOZU</b> da izbegnete prekomernu helaciju	<b>PREKINITE</b> terapiju čim postignete ciljnu vrednost SF
<b>20 mg/kg telesne mase na dan (preporučena početna doza)</b> 20 jedinica (~100 ml/kg) koncentrovanih eritrocita ili SF >1000 µg/L	Povećavati za po 5 do 10 mg/kg/dan	Smanjivati dozu za po 5 do 10 mg/kg/dan kada je SF=500-1000 µg/L, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu	<b>SF dosledno &lt;500 µg/L</b>
<b>10 mg/kg telesne mase na dan</b> <7 ml/kg/mesečno (~ <2 jedinica / mesečno za odrasle)	Povećavati za po 5 do 10 mg/kg/dan		

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

SF, feritin u serumu;

<sup>a</sup>Dodatno, povećanje doze dolazi u obzir samo ako pacijent dobro podnosi lek.

### Pedijatrijski pacijenti preopterećeni gvoždem zbog čestih transfuzija

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

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

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

### Početna doza Exjade film tableta i prilagođavanje doze kod pacijenata sa talasemijom nezavisnom od transfuzija<sup>1</sup>

ZAPOČNITE terapiju <sup>a</sup>	POVEĆAJTE DOZU da postignete ciljnu SF kada je to neophodno <sup>a,b</sup>	SMANJITE DOZU da izbegnete prekomernu helaciju	PREKID razmotrite prekid čim postignete ciljnu vrednost SF
<b>10 mg/kg telesne mase na dan</b>	Povećavati za po 5 do 10 mg/kg/dan	Smanjivati dozu do 10 mg/kg/dan ili još niže, ili pažljivo pratiti funkciju bubrega i jetre, kao i nivoe feritina u serumu	Ponovna terapija ne preporučuje se za pacijente sa NTDT.
<b>LIC ≥ 5 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosledno &gt;800 µg/L</b>	<b>LIC ≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosledno &gt;2000 µg/L</b>	<b>LIC ≥ 7 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosledno &gt;2000 µg/L</b>	<b>CILJ LIC &lt; 3 mg Fe/g suvog tkiva jetre ILI SF dosledno &lt;300 µg/L</b>

<sup>a</sup>Kod pacijenata sa NTDT ne preporučuju se doze preko 20 mg/kg/dan. Kod pacijenata kod kojih LIC nije procenjena, a vrednost SF je ≤ 2000 µg/L, doza ne sme da pređe 10 mg/kg/dan.

<sup>b</sup>Dodatno, povećanje doze dolazi u obzir samo ako pacijent dobro podnosi lek.

### Pedijatrijski pacijenti sa NTDT

Kod pedijatrijskih pacijenata doza ne sme da pređe 10 mg/kg/day. LIC treba kontrolisati na svaka 3 meseca kada je SF ≤ 800 µg/L da bi se izbegla prekomerna helacija.

**UPOZORENJE:** Podaci o deci sa NTDT su veoma ograničeni. Zbog toga u pedijatrijskoj populaciji treba pažljivo nadzirati terapiju deferasiromsom da bi se uočila neželjena dejstva i pratila opterećenost gvožđem. Za pacijente sa NTDT predlaže se samo jedna kura lečenja. Uz to, pre primene deferasiromsa kod dece sa NTDT i velikim opterećenjem gvožđem lekar treba da zna da u ovom trenutku nije poznato kakve su posledice dugoročnog izlaganja ovih pacijenata.

## Razmatranja za prekid terapije deferasiromsom

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

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

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

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



## Profil bubrežne bezbednosti

### Praćenje bubrežne funkcije i šta treba preduzeti

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

Preporučuje se procena kreatinina u serumu **dva puta pre započinjanja** terapije. **Kreatinin u serumu, klirens kreatinina** (procenjen prema *Cockcroft-Gault*-u ili MDRD formuli kod odraslih i *Schwartz*-ovoj formuli kod dece) i/ili koncentracija cistatina C u plazmi **treba pratiti pre terapije, jednom nedeljno tokom prvog meseca nakon početka terapije ili modifikacije terapije lekom Exjade (uključujući i zamenu formulacije) i jednom mesečno posle toga.**

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

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

Obustaviti terapiju ako nakon smanjenja doze

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

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

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

## Metode za procenu klirensa kreatinina

Da se podsetite, ovde dajemo kratak pregled metoda za procenu klirensa kreatinina kod odraslih i dece kada se propisuje deferasiroks.

### Odrasli

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

#### *Cockcroft-Gault-va formula*

*Cockcroft-Gault-ova* formula koristi merenja kreatinina u serumu i telesnu masu pacijenta da predvidi klirens kreatinina.

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

$$\text{Klirens kreatinina} = \frac{(140 - \text{godine starosti}) \times \text{težina (kg)}}{72^a \times \text{kreatinin u serumu (mg/100 ml)}} \quad \text{Kod žena, klirens kreatinina se množi sa 0,85}$$

#### *Formula CKD-EPI<sup>5</sup>*

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

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

### Pedijatrijska formula

#### *Schwartz-ova formula*

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

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

<sup>a</sup>Ako se vrednost kreatinina u serumu izražava u mmol/l umesto u mg/dl, ova konstanta treba da bude 815 umesto 72.

<sup>b</sup>Ova konstanta iznosi 0,55 kod dece i adolescentkinja, a 0,70 kod adolescenata.

## Profil hepatičke bezbednosti

### Preporuke u slučaju insificijencije jetre

Zabeleženo je povećanje vrednosti dobijenih u funkcionalnim testovima jetre kod pacijenata na terapiji deferasiroksom.

- Preporučljivo je da se serumske transaminaze, bilirubin i alkalna fosfataza provere pre uvođenja terapije, na svake dve nedelje tokom prvog meseca i na dalje jednom mesečno.
- Terapija lekom Exjade se mora obustaviti ukoliko postoji uporan i progresivan rast vrednosti transaminaza u serumu koji se ne može pripisati drugim uzrocima. Kada se definitivno utvrdi uzrok poremećaja vrednosti testova funkcije jetre ili kada se iste vrate na normalni nivo, uz oprez se može razmotriti ponovno započinjanje terapije sa manjim dozama leka koje se mogu postepeno povećavati.
- Lek Exjade se ne preporučuje kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa C).
- Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh klasa B) doza treba da bude značajno smanjena sa naknadnim postepenim povećanjem doze do 50 %. Lek Exjade se mora oprezno primenjivati kod ovih pacijenata.

## Prijavljivanje neželjenih reakcija

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:
  - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
  - telefaksom na (011) 3951 130 ili
  - elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

Sumnju na neželjenu reakciju na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Exjade u Republici Srbiji, čiji su kontakti navedeni niže u tekstu:

Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd  
Omladinskih brigada 90a,  
11070 Beograd

Tel. 011/2014 000;

fax. 011/3112 605

e-mail: [serbia.drugsafety@novartis.com](mailto:serbia.drugsafety@novartis.com)

online preko globalne internet stranice <https://psi.novartis.com/>

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

### Dodatni primerci materijala

U slučaju potrebe za dodatnim primercima ovog edukativnog materijala, možete se obratiti nosiocu dozvole za lek Exjade, kompaniji Novartis, Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd

Omladinskih brigada 90a,

11070 Beograd

Tel. 011/2014 000;

fax. 011/3112 602

e-mail: [office.serbia@novartis.com](mailto:office.serbia@novartis.com)

.....

Edukativni materijal za lek Exjade dostupan je u elektronskoj formi i na sajtu

ALIMS-a, u okviru podnaslova Upravljanje rizicima: <https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbedonosne-informacije/>.

### Literatura:

1. EXJADE® disperzibilne tablete [Sažetak karakteristika leka, datum revizije teksta Maj, 2023.
2. EXJADE® film tablete [Sažetak karakteristika leka, datum revizije teksta Septembar 2021.
3. Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
4. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785-795.
5. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al; for the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI). *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.
6. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *PediatrClin North Am*. 1987;34(3):571-590.



Predstavništvo Novartis Pharma Services Inc. Beograd  
Omladinskih brigada 90a, 11070 Novi Beograd  
tel. +381 11 2014000, fax +381 11 3112602