



# **Ważne informacje dotyczące terapii deferazyroksem**

**Broszura dla lekarza**

**Vipharm**

## Cel

Niniejsze materiały edukacyjne są niezbędne do zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu oraz odpowiedniego zarządzania wybranymi ważnymi zagrożeniami. Przed przepisaniem/wydaniem/podaniem produktu należy uważnie przeczytać.

## Wskazania<sup>1</sup>

### Przewlekłe potransfuzyjne obciążenie żelazem

Deferazyroks jest wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) u pacjentów z ciężką postacią talasemii beta w wieku 6 lat i starszych.

Deferazyroks jest także wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem spowodowanego transfuzjami krwi, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub nieodpowiednie, w następujących grupach pacjentów:

- u dzieci z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku częstych transfuzji krwi ( $\geq 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku od 2 do 5 lat,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z ciężką postacią talasemii beta z obciążeniem żelazem w wyniku nieczęstych transfuzji krwi ( $< 7$  ml/kg mc. na miesiąc koncentratu krwinek czerwonych) w wieku 2 lat i starszych,
- u dorosłych, dzieci i młodzieży z innymi rodzajami niedokrwistości w wieku 2 lat i starszych.

### Talasemia niezależna od transfuzji

Deferazyroks jest również wskazany w leczeniu przewlekłego obciążenia żelazem wymagającego terapii chelatującej, gdy leczenie deferoksaminą jest przeciwwskazane lub niewystarczające u pacjentów z zespołami talasemii niezależnymi od transfuzji krwi, w wieku 10 lat i starszych.

### Przeciwwskazania<sup>1</sup>

- Exferana jest przeciwwskazana u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którykolwiek składnik pomocniczy
- Exferana jest przeciwwskazana w skojarzeniu z innymi terapiami za pomocą substancji chelatujących żelazo, gdyż nie ustalono bezpieczeństwa takiego połączenia
- Exferana jest przeciwwskazana u pacjentów z szacowanym klirensiem kreatyniny  $< 60$  ml/min

— Deferazyroksu nie badano u pacjentów z niewydolnością nerek i lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z szacowanym klirensiem kreatyniny  $< 60$  ml/min



# Rozpoczęcie leczenia deferazyrokssem

## Przed rozpoczęciem terapii

Procedury i badania przed leczeniem <sup>1</sup>	
Test	Przed leczeniem
SF	✓
LIC <sup>a</sup>	✓
Kreatynina w surowicy	<b>2x</b>
CrCl <sub>i</sub> /lub cystatyna C w osoczu	✓
Białkomocz	✓
Transaminazy w surowicy (ALAT i AspAT)	✓
Bilirubina	✓
Fosfataza alkaliczna	✓
Badanie słuchu	✓
Badanie okulistyczne	✓
Wzrost i masa ciała	✓
Rozwój płciowy (u pacjentów pediatrycznych)	✓

ALAT, aminotransferaza alaninowa; AspAT, aminotransferaza asparaginianowa; CrCl<sub>i</sub>, klirens kreatyniny; LIC, stężenie żelaza w wątrobie; SF, ferrytyna w surowicy

<sup>a</sup>U pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (ang. non-transfusion-dependent thalassemia, NTDT): Zmierzenie obciążenia żelazem za pomocą LIC. W przypadku pacjentów z NTDT LIC jest preferowaną metodą określania stopnia przeciążenia żelazem i należy ją stosować, kiedy jest to możliwe. Aby zminimalizować ryzyko nadmiernej chelatacji, należy zachować ostrożność w czasie terapii chelatującej u wszystkich pacjentów.<sup>1</sup>



## Porównanie dawek pomiędzy tabletkami powlekanymi leku Exferana (deferazyroks)

**Tabletki powlekane leku Exferana (deferazyroks) występują w trzech mocach:**

- Tabletki powlekane: 90 mg, 180 mg, i 360 mg. We wszystkich zawarta jest ta sama substancja czynna deferazyroks.

### Exferana tabletki powlekane (deferazyroks)

Moc:  
90 mg  
180 mg  
360 mg  
(owalne,  
niebieskie  
tabletki)

Można przyjmować na czczo lub z lekkim posiłkiem  
Tabletki można połykać w całości, popijając niewielką ilością wody  
Pacjenci, którzy nie są w stanie połknąć całej tabletki powlekanej Exferana, mogą ją rozkruszyć i dosypać do miękkiego pokarmu (np. jogurtu lub musu jabłkowego)





# Dawkowanie Exferany u pacjentów z przewlekłym potransfuzyjnym obciążeniem żelazem

- Rekomendowana dawka początkowa: 14 mg/kg masy ciała/dobę<sup>1</sup>
- Nie zaleca się podawania dawek > 28 mg/kg/dobę<sup>1</sup>
- Regularnie monitoruj swoich pacjentów<sup>1</sup>

## Dawka początkowa leku Exferana (deferazyroks) oraz dostosowanie dawki u pacjentów z potransfuzyjnym obciążeniem żelazem<sup>1</sup>

WŁĄCZ	ZWIĘKSZ DAWKĘ	ZMNIEJSZ DAWKĘ	PRZERWANIE TERAPII
leczenie Exferaną	aby osiągnąć docelowe stężenie SF, gdy to konieczne <sup>a</sup>	aby uniknąć nadmiernej chelatacji	Rozważ przerwanie po osiągnięciu docelowego stężenia SF
<b>14 mg/kg masy ciała na dobę (rekomendowana dawka początkowa)</b> 20 U (~100 ml/kg) KKCz lub SF > 1000 µg/l	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę, gdy SF = 500-1000 µg/l, lub ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby i stężenie ferrytyny w surowicy	SF stałe <500 µg/l
<b>7 mg/kg masy ciała na dobę</b> < 7 ml/kg/miesiąc KKCz (~ < 2 jednostki/miesiąc u dorosłych)	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę		
<b>21 mg/kg masy ciała na dobę</b> > 14 ml/kg/miesiąc KKCz (~ > 4 jednostki/miesiąc u dorosłych)	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę Rozważ alternatywne opcje leczenia przy braku zadowalającej kontroli dawkami > 28 mg/kg/dobę	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę, gdy SF stałe < 2500 µg/l i wykazuje tendencję spadkową w czasie, lub ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy	
<b>Pacjenci już dobrze kontrolowani przy leczeniu deferoxaminą</b> Można rozważyć początkową dawkę Exferany tabletki powlekane, która liczbowo wynosi jedną trzecią dawki deferoxaminy	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę, jeśli dawka wynosi < 14 mg/kg mc./dobę i nie uzyskano wystarczającej skuteczności	Zmniejszaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę, gdy SF stałe < 2500 µg/l i wykazuje tendencję spadkową w czasie, lub ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy	

KKCz, koncentrat krwinek czerwonych; SF, ferrytyna w surowicy; U – jednostki.

<sup>a</sup> Ponadto zwiększenie dawki należy rozważyć wyłącznie, jeśli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy.

## **Pacjenci pediatryczni z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji<sup>1</sup>**

- Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 17 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji są takie same jak u dorosłych pacjentów.
- Zaleca się monitorowanie stężenia ferrytyny w surowicy co miesiąc w celu oceny odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz zminimalizowania ryzyka nadmiernej chelatacji
- Obliczając dawkę, należy uwzględnić zmianę masy ciała pacjenta pediatrycznego w czasie.
- U dzieci w wieku między 2 a 5 lat z obciążeniem żelazem w wyniku transfuzji narażenie jest mniejsze niż u dorosłych. Dlatego też grupa ta może wymagać większych dawek niż dawki stosowane u dorosłych. Jednakże początkowa dawka powinna być takasama jak u dorosłych, a następnie powinna być indywidualnie modyfikowana



# Dawkowanie leku Exferanau pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (ang. non-transfusion-dependent thalassemia, NTD)

- Zalecana dawka początkowa: 7 mg/kg masy ciała/dobę<sup>1</sup>
- Nie zaleca się podawania dawek > 14 mg/kg/dobę<sup>1</sup>
- U pacjentów z NTD zaleca się tylko jeden kurs leczenia Exferaną<sup>1</sup>
- Regularnie monitoruj swoich pacjentów<sup>1</sup>

## Exferana (deferasirox) – dawka początkowa i dostosowanie dawkowania u pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji<sup>1</sup>

WŁĄCZ leczenie Exferaną	ZWIĘKSZ DAWKĘ aby osiągnąć docelowe stężenie SF, gdy to konieczne <sup>a,b</sup>	ZMNIEJSZ DAWKĘ aby uniknąć nadmiernej chelatacji	PRZERWANIE TERAPII Rozważ przerwanie po osiągnięciu docelowego stężenia SF
7 mg/kg/dobę	Zwiększaj dawkę stopniowo po 3,5 do 7 mg/kg/dobę	Zmniejsz dawkę do 7 mg/kg/dobę lub mniejszej lub ściśle monitoruj funkcję nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy	Brak dostępnych danych o wznowieniu leczenia u pacjentów z ponowną kumulacją żelaza po uzyskaniu zadowalającego stężenia w organizmie, dlatego ponowne leczenie nie jest zalecane
LIC $\geq$ 5 mg Fe/g s.m. LUB SF stale > 800 $\mu$ g/l	LIC $\geq$ 7 mg Fe/g s.m. LUB SF stale > 2000 $\mu$ g/l	LIC < 7 mg Fe/g s.m. LUB SF stale $\leq$ 2000 $\mu$ g/l	CEL LIC < 3 mg Fe/g s.m. LUB SF stale < 300 $\mu$ g/l

s.m., sucha masa; LIC, stężenie żelaza w wątrobie; SF, ferrytyna w surowicy.

<sup>a</sup>U pacjentów z NTD dawki powyżej 14 mg/kg/dobę nie są zalecane.

U pacjentów bez oznaczenia LIC i SF  $\leq$  2000  $\mu$ g/l dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg/dobę.

<sup>b</sup>Ponadto zwiększenie dawki należy rozważyć wyłącznie, jeśli pacjent dobrze toleruje produkt leczniczy.

## **Pacjenci pediatryczni z NTDT<sup>1</sup>**

U pacjentów pediatrycznych dawkowanie nie powinno przekraczać 7 mg/kg/dobę. Aby uniknąć nadmiernej chelatacji, LIC należy monitorować co 3 miesiące, gdy SF wynosi  $\leq 800 \mu\text{g/l}$ .<sup>1</sup>

**OSTRZEŻENIE:** Dane u dzieci z NTDT są bardzo ograniczone. Dlatego leczenie deferyzyrokssem należy ściśle monitorować pod kątem działań niepożądanych i obserwować obciążenie żelazem w populacji dzieci i młodzieży. W przypadku pacjentów z NTDT proponuje się jeden kurs leczenia. Ponadto, przed podaniem deferyzyroksu dzieciom z ciężkim przeciążeniem żelazem z NTDT, lekarz powinien być świadomy, że skutki długotrwałej ekspozycji u tych pacjentów są obecnie nieznane.





# Rozważania dotyczące przerwania leczenia lekiem Exferana (deferazyroks)<sup>1</sup>

Rozważany parametr	Warunki przerwania lub zakończenia leczenia
SF	Stale < 500 µg/l (w potransfuzyjnym przeciążeniu żelazem) lub < 300 µg/l (w zespotach NTDT)
Kreatynina w surowicy/ klirens kreatyniny	Dorośli i dzieci: po zmniejszeniu dawki kreatynina w surowicy pozostaje na poziomie > 33% powyżej wartości wyjściowej i/lub klirens kreatyniny < LLN (90 ml/min) – skierować także pacjenta do nefrologa i rozważyć biopsję
Białkomocz	Utrzymująca się nieprawidłowość – skierować także pacjenta do nefrologa i rozważyć biopsję
Wskaźniki czynności kanalików nerkowych	Nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i/lub jeśli wskazane klinicznie – skierować także pacjenta do nefrologa i rozważyć biopsję (rozważyć także redukcję dawki)
Transaminazy w surowicy (AlAT i AspAT)	Stale progresywne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
Kwasica metaboliczna	Wystąpienie kwasicy metabolicznej
SJS, TEN, DRESS lub jakakolwiek inna ciężka reakcja skórna	Podejrzenie ciężkiej niepożądanego reakcji skórnej: natychmiast odstawić i nie włączać ponownie
Reakcje nadwrażliwości (np. anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy)	Wystąpienie reakcji: odstawić i wdrożyć odpowiednie postępowanie medyczne. Nie włączać ponownie u pacjentów, u których wystąpiła reakcja nadwrażliwości z powodu ryzyka wstrząsu anafilaktycznego
Widzenie i słyszenie	Zaburzenia wzroku lub słuchu (rozważyć także redukcję dawki)
Cytopenia o nieznanym etiologii	Wystąpienie cytopenii o nieznanym etiologii

DRESS, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami układowymi; LLN, dolny zakres normy; SJS, zespół Stevensa-Johnsona; TEN, toksyczna nekroliza naskórka.



# Zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów przed i w trakcie leczenia lekiem Exferana (deferazyroksem)<sup>1</sup>

	Wyjściowe	W pierwszym miesiącu po włączeniu deferazyroksu lub po modyfikacji dawki	Co miesiąc	Co 3 miesiące	Co rok
SF	✓		✓		
LICa	✓			✓ (tylko u pacjentów pediatrycznych, jeśli SF ≤ 800 µg/l)	
Kreatynina w surowicy	2x	Co tydzień (Powinna być również badana co tydzień w pierwszym miesiącu po modyfikacji dawki)	✓		
Klirens kreatyniny i/lub cystatyna C w osoczu	✓	Co tydzień (Powinny być również badane co tydzień w pierwszym miesiącu po modyfikacji dawki)	✓		
Białkomocz	✓		✓		
Transaminazy, bilirubina, fosfataza alkaliczna w surowicy	✓	Co 2 tygodnie	✓		
Masa ciała i wzrost	✓				✓
Badanie słuchu/wzroku (z badaniem dna oka)	✓				✓
Rozwój pęciowy (pacjenci pediatryczni)	✓				✓

<sup>a</sup> U pacjentów z talasemią niezależną od transfuzji (NTDT): Pomiar obciążenia żelazem za pomocą LIC.

U pacjentów z NTDT LIC jest preferowaną metodą oznaczania obciążenia żelazem i należy ją stosować, gdy tylko jest to możliwe. Należy zachować ostrożność podczas terapii chelatującej, aby zminimalizować ryzyko wystąpienia nadmiernej chelatacji u wszystkich pacjentów

Wyniki badania kreatyniny w surowicy, klirensu kreatyniny, stężenia cystatyny C w osoczu, białkomoczu, SF, transaminaz, bilirubiny i fosfatazy alkalicznej należy zapisywać i regularnie oceniać pod kątem trendów. Wyniki należy także zapisywać w dokumentacji pacjenta, wraz z podaniem wyjściowych poziomów sprzed leczenia dla wszystkich testów.

# Wykaz czynności kontrolnych dla lekarzy dotyczący dawkowania i biologicznego monitorowania deferyzroku

## Przewlekłe obciążenie żelazem w wyniku transfuzji krwi

Po przetoczeniu ~100 ml/kg mc. Koncentratu krwinek czerwonych (~20 l) lub przy stężeniu ferrytyny w surowicy > 1000 µg/l

→ Dawka początkowa: 14 mg/kg mc./dobę

## Talasemia niezależna od transfuzji krwi

Jeśli LIC ≥ 5 mg Fe/g suchej masy lub stężenie ferrytyny w surowicy stale wynosi > 800 µg/l

→ Dawka początkowa: 7 mg/kg mc./dobę

### Rozpoczęcie leczenia

### Monitorowanie biologiczne

#### Stężenie ferrytyny w surowicy:

- Przed rozpoczęciem leczenia
- Rutynowo co miesiąc

#### LIC (tylko pacjenci z NTD):

- Przed rozpoczęciem leczenia
- Co 3 miesiące (tylko u dzieci i młodzieży, jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ≤ 800 µg/l)

#### Stężenie kreatyniny w surowicy:

- Przed rozpoczęciem leczenia, dwukrotnie
- Co tydzień, w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia deferyzroksem lub po modyfikacji dawki
- Rutynowo co miesiąc

#### Klirens kreatyniny i (lub) stężenie cystatyny C w osoczu :

- Przed rozpoczęciem leczenia
- Co tydzień, w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia deferyzroksem lub po modyfikacji dawki
- Rutynowo co miesiąc

#### Białkomoc:

- Przed rozpoczęciem leczenia
- Rutynowo co miesiąc

#### Czynność wątroby (transaminazy w surowicy, bilirubina, fosfataza zasadowa):

- Przed rozpoczęciem leczenia
- Co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu po rozpoczęciu leczenia deferyzroksem lub po modyfikacji dawki
- Rutynowo co miesiąc

#### Masa ciała i wzrost:

- Przed rozpoczęciem leczenia
- Rutynowo co roku

#### Badanie słuchu i wzroku (w tym badanie dna oka)

- Przed rozpoczęciem leczenia
- Rutynowo co roku

#### Ocena rozwoju płciowego (dzieci i młodzież)

- Przed rozpoczęciem leczenia
- Rutynowo co roku

#### Jednocześnie przyjmowane leki, aby uniknąć interakcji (rodzaj leku i stężenie zgodnie z informacją o produkcie)

- Regularnie
- Po zmianie terapii

#### Zwiększyć dawkę, jeśli stężenie ferrytyny w surowicy > 2500 µg/l

- Zwiększać o 3,5 do 7 mg/kg mc./dobę, maksymalna dawka: 28 mg/kg mc./dobę\*

#### Zmniejszyć dawkę, jeśli stężenie ferrytyny w surowicy < 2500 µg/l

- Zmniejszać o 3,5 do 7 mg/kg mc./dobę lub ściśle monitorować czynność nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy\*

### Dostosowanie dawki podczas leczenia

#### Zwiększyć dawkę, jeśli stężenie ferrytyny w surowicy > 2000 µg/l lub gdy LIC ≥ 7 mg Fe/g suchej masy

- Zwiększać o 3,5 do 7 mg/kg mc./dobę (maksymalna dawka: 7 mg/kg mc./dobę u dzieci i młodzieży i 14 mg/kg mc./dobę u dorosłych)\*

#### Zmniejszyć dawkę, jeśli stężenie ferrytyny w surowicy ≤ 2000 µg/l lub gdy LIC < 7 mg Fe/g suchej masy

- Zmniejszyć do 3,5-7 mg/kg mc./dobę, lub ściśle monitorować czynność nerek i wątroby oraz stężenie ferrytyny w surowicy\*

### Przerwanie leczenia

- Po osiągnięciu docelowego stężenia ferrytyny w surowicy lub gdy stężenie to stale wynosi < 500 µg/l

- Po osiągnięciu docelowego stężenia ferrytyny w surowicy lub gdy stężenie to stale wynosi < 300 µg/l lub gdy LIC < 3 mg Fe/g suchej masy. *Ponowne leczenie nie jest zalecane*

- Jeśli po zmniejszeniu dawki stężenie kreatyniny w surowicy pozostaje > 33% powyżej wartości początkowych i (lub) klirens kreatyniny < DGN (90 ml/min)
- Jeśli wystąpi utrzymujący się białkomoc
- Jeśli wystąpią nieprawidłowości we wskaźnikach czynności kanalików nerkowych i (lub) w przypadku wskazań klinicznych
- Jeśli wystąpi uporczywy i postępujący wzrost aktywności enzymów wątrobowych (transaminaz w surowicy)
- Jeśli wystąpią zaburzenia wzroku lub słuchu
- Jeśli rozwinie się cytopenia o niejasnej etiologii
- Inne§

\* Dalsze przykłady obliczania lub dostosowania dawki podano w informacji o produkcie.

§ Inne powody dostosowania dawki/przerwania leczenia, takie jak zaburzenia nerek i wątroby, kwasica metaboliczna, SCAR, reakcje nadwrażliwości, patrz informacja o produkcie. LIC = stężenie żelaza w wątrobie; NTD = talasemia niezależna od transfuzji



# Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do nerek<sup>1</sup>

## Wyniki z badań klinicznych

### Parametry oceniane w badaniach klinicznych<sup>1</sup>

Do badań klinicznych deferyazyroksu włączano wyłącznie pacjentów z prawidłowym dla wieku i płci stężeniem kreatyniny w surowicy. Indywidualną wyjściową wartość kreatyniny w surowicy obliczano ze średniej dwóch (a u niektórych pacjentów – trzech) pomiarów stężenia kreatyniny w surowicy sprzed leczenia. Średni współczynnik zmienności między pacjentami tych dwóch lub trzech pomiarów przed leczeniem wynosił około 10%.<sup>1</sup> Dlatego też zaleca się dwukrotne oznaczenie kreatyniny w surowicy przed rozpoczęciem leczenia deferyazykosem. W czasie leczenia stężenie kreatyniny w surowicy monitorowano co miesiąc, a gdzie było to wskazane z powodu wzrostu tego parametru – dostosowywano dawkę w sposób opisany poniżej.

### Wyniki z rocznych badań rejestracyjnych<sup>1</sup>

Podczas badań klinicznych wzrost stężenia kreatyniny w surowicy o > 33% w  $\geq 2$  kolejnych pomiarach, czasami powyżej górnego zakresu normy, wystąpił u około 36% pacjentów. Zjawisko to było zależne od dawki. U około dwóch trzecich pacjentów wykazujących wzrost stężenia kreatyniny w surowicy parametr ten powrócił do poziomu poniżej 33% bez dostosowania dawki leku. U pozostałej jednej trzeciej wzrost stężenia kreatyniny nie zawsze odpowiadał na redukcję dawki lub odstawienie leku, natomiast po zmniejszeniu dawki w niektórych przypadkach obserwowano wyłącznie stabilizację wartości kreatyniny w surowicy.

### Monitorowanie stężenia kreatyniny w surowicy oraz klirensu kreatyniny<sup>1</sup>

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem terapii dwukrotnie oznaczyć stężenie kreatyniny w surowicy. Stężenie **kreatyniny w surowicy, klirens kreatyniny** (oszacowany na podstawie wzoru Cockcroft-Gault lub MDRD(ang.

**Modification of Diet in Renal Disease)** u dorosłych oraz wzoru Schwartzau dzieci) oraz/lub stężenie cystatyny C w osoczu **naależy monitorować przed terapią, co tydzień w pierwszym miesiącu po włączeniu leku bądź modyfikacji leczenia deferyazykosem (w tym zmiany formulacji), a następnie co miesiąc.**

## Metody oznaczania klirensu kreatyniny (CrCl)<sup>1</sup>

W celach informacyjnych przedstawiamy krótki przegląd metod oznaczania klirensu kreatyniny u dorosłych i dzieci przy przepisywaniu deferazyroksu.

### Dorośli

Po wybraniu jednego wzoru nie należy stosować go wymiennie z innymi wzorami.

#### Wzór Cockcroft–Gault<sup>2</sup>

Wzór Cockcroft-Gault wykorzystuje do oszacowania klirensu kreatyniny stężenie kreatyniny w surowicy oraz masę ciała pacjenta.

Wzór podaje klirens kreatyniny wyrażony w ml/min

$$\text{Klirens kreatyniny} = \frac{(140 - \text{wiek}) \times \text{masa ciała (kg)}}{72^a \times \text{kreatynina w surowicy (mg/100 ml)}}$$

**U kobiet klirens kreatyniny należy pomnożyć przez 0,85.**

#### Wzór CKD-EPI<sup>3,4</sup>

Z perspektywy praktyki ogólnej oraz zdrowia publicznego w Ameryce Północnej, Europie i Australii jako bardziej korzystną opcję przyjęto korzystanie z wzoru CKD-EPI i używanie go jako komparatora dla nowych wzorów we wszystkich lokalizacjach.

Współczynnik filtracji kłębkowej (ang. *glomerular filtrationrate*, GFR) =  $141 \times \text{min.}(\text{Scr}/k, 1)^\alpha \times \text{max.}(\text{Scr}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Wiek}} \times 1,018$  [kobieta]  $\times 1,159$  [rasa czarna], gdzie Scr oznacza poziom kreatyniny w surowicy, k wynosi 0,7 dla kobiet i 0,9 dla mężczyzn,  $\alpha$  wynosi -0,329 dla kobiet i -0,411 dla mężczyzn, min. wskazuje minimum Scr/k lub 1, a max. wskazuje maksimum Scr/k lub 1.

### Dzieci

#### Wzór Schwartz<sup>5</sup>

$$\text{klirens kreatyniny (ml/min)} = \frac{(\text{stała}^b \times \text{wzrost (cm)})}{\text{kreatynina w surowicy (mg/dl)}}$$

**U kobiet klirens kreatyniny należy pomnożyć przez 0,85.**

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

<sup>a</sup> Jeśli wartość kreatyniny podano w mmol/l zamiast w mg/dl, stała powinna wynosić 815 zamiast 72.

<sup>b</sup> Stała wynosi 0,55 u dziewczynek i dorastających dziewcząt lub 0,70 u dorastających chłopców.

## Monitorowanie nerek oraz podejmowane działania

Zmniejszyć dawkę o 7 mg/kg mc./dobę, jeśli

- Dorośli: stężenie kreatyniny w surowicy > 33% powyżej wartości wyjściowej i klirens kreatyniny < LLN (90 ml/min) podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych, co nie może być przypisane innym przyczynom
- Dzieci: stężenie kreatyniny w surowicy przekracza właściwy dla wieku górny zakres normy (GGN) i/lub klirens kreatyniny spada do < LLN (< 90 ml/min) podczas dwóch kolejnych wizyt kontrolnych, co nie może być przypisane innym przyczynom

Przerwać leczenie po redukcji dawki, jeśli

- Stężenie kreatynina w surowicy utrzymuje się na poziomie > 33% powyżej wartości wyjściowej i/lub
- CrCl < LLN (< 90 ml/min)

Monitoruj funkcję kanalików nerkowych

- Białkomocz (badanie należy wykonać przed rozpoczęciem terapii, a następnie co miesiąc)
- Glikozuria u osób bez cukrzycy i niski poziom potasu, fosforanu, magnezu lub moczanu w surowicy, fosfaturia, aminoaciduria (monitorować w razie potrzeby)
- Jeśli wystąpią nieprawidłowości, rozważ zmniejszenie dawki lub odstawienie leku
- Tubulopatię nerkową zgłaszano głównie u dzieci i młodzieży z  $\beta$ -talasemią leczonych deferyzyrokssem

Skieruj pacjenta do nefrologa i rozważ **biopsję nerki**

- Gdy stężenie kreatyniny w surowicy jest znamienne podwyższone i jeśli stwierdzono inną nieprawidłowość (np. białkomocz, objawy zespołu Fanconiego) pomimo redukcji dawki lub odstawienia leku

Pacjenci z wcześniej rozpoznawanym schorzeniem nerek oraz pacjenci, którzy otrzymują produkty lecznicze niekorzystnie wpływające na funkcje nerek, mogą znajdować się w grupie zwiększonego ryzyka powikłań. Należy dołożyć starań, aby pacjenci z biegunką lub wymiotami byli odpowiednio nawodnieni. Pacjenci pediatryczni z talasemią mogą być narażeni na większe ryzyko tubulopatii nerkowej (szczególnie kwasicy metabolicznej)

Rozważ encefalopatię hiperamonemiczną i wczesny pomiar poziomu amoniaku, jeśli

- Pacjenci rozwijają niewyjaśnione zmiany psychiczne podczas leczenia deferyzyrokssem, szczególnie gdy są to dzieci.



# Profil bezpieczeństwa w odniesieniu do wątroby

## Ocena funkcji wątroby<sup>1</sup>

U pacjentów leczonych deferazyrokssem obserwowano podwyższenie stężenia parametrów funkcji wątroby

- Po wprowadzeniu produktu do obrotu wśród pacjentów leczonych deferazyrokssem zgłaszano przypadki niewydolności wątroby, czasami prowadzące do śmierci
- Większość zgłoszonych przypadków niewydolności wątroby obejmowała pacjentów z ciężkimi chorobami współistniejącymi, w tym z wcześniej rozpoznawaną marskością wątroby
- Jednakże nie można wykluczyć roli deferazyroksu jako czynnika przyczyniającego się lub zaostrzającego tego typu dolegliwości

Aktywność transaminaz, bilirubiny i fosfatazy alkalicznej w surowicy monitoruj przed rozpoczęciem leczenia, co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu, a następnie co miesiąc

- Przerwij leczenie, jeśli stwierdzisz ciągły, postępujący wzrost aktywności transaminaz w surowicy

## Rekomendacje w przypadku niewydolności wątroby<sup>1</sup>

Deferazyroks nie jest zalecany u pacjentów z istniejącymi uprzednio ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Child-Pugh)

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B Child-Pugh)

- Dawkę należy istotnie zmniejszyć, a następnie stopniowo zwiększyć do 50%, a deferazyroks stosować u tych pacjentów ze szczególną ostrożnością
- Funkcję wątroby należy monitorować przed leczeniem u wszystkich pacjentów – co 2 tygodnie w pierwszym miesiącu leczenia, a następnie co miesiąc

Na farmakokinetykę deferazyroksu nie wpływa podwyższenie stężenia transaminaz wątrobowych do 5-krotności górnego zakresu normy

Jeśli podczas leczenia deferazyrokssem pacjenci rozwijają niewyjaśnione zmiany psychiczne, rozważ możliwość wystąpienia encefalopatii hiperamonemicznej i wczesny pomiar poziomów amoniaku, szczególnie jeżeli są to dzieci.

Literatura: 1. Exferana (deferasirox) tabletki powlekane: Charakterystyka Produktu Leczniczego. 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.



**Vipharm**

**Vipharm S.A.**  
ul. A. i F. Radziwiłłów 9  
05-850 Ożarów Mazowiecki  
tel.: (+4822) 679 5135 fax: (+4822) 678 92 87  
e-mail: [vipharm@vipharm.com.pl](mailto:vipharm@vipharm.com.pl)