

Deferasirox/Teva

**Σημαντικές πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας
που πρέπει να λαμβάνουν υπόψιν σχετικά με τη θεραπεία
με Deferasirox/Teva**

Αυτό το φυλλάδιο παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη
δοσολογία και την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν deferasirox,
με σκοπό την ελαχιστοποίηση βασικών ανεπιθύμητων ενεργειών,
συμπεριλαμβανομένων των σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής κατά τη
διάρκεια της θεραπείας.

Πίνακας περιεχομένων

1. Τι είναι το deferasirox ;
2. Φαρμακοτεχνική μορφή και τρόπος χορήγησης
3. Δοσολογία ανά ένδειξη – σημαντικές διαφορές για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής
- 3.1 Δοσολογία για ασθενείς με μη-μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (NTDT)
- 3.2 Δοσολογία για ασθενείς με χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου προερχόμενη από μετάγγιση
4. Ασφάλεια και σημαντικές απαιτήσεις παρακολούθησης
- 4.1 Παρακολούθηση βάρους, ύψους και σεξουαλικής ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς
- 4.2 Δοσοεξαρτώμενη αύξηση κρεατινίνης ορού
- 4.3 Εξέταση αύξησης ηπατικής λειτουργίας
- 4.4 Ακοή (μειωμένη ακοή)
- 4.5 Οφθαλμικές διαταραχές (θολερότητα φακού)
- 4.6 Υπερ- χηλικοποίηση σε NTDT
5. Άλλες συστάσεις παρακολούθησης & ενέργειες
6. Αναφορά ύποπτων ανεπιθύμητων ενεργειών

1. Τι είναι το Deferasirox/Teva;

Εγκεκριμένες ενδείξεις

Χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου προερχόμενη από μετάγγιση

Το Deferasirox Teva ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης σιδήρου λόγω συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥ 7 ml/kg/μήνα συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων) σε ασθενείς με μείζονα β- μεσογειακή αναιμία ηλικίας 6 ετών και άνω.

Το Deferasirox Teva ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης σιδήρου προερχόμενη από μεταγγίσεις αίματος όταν η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- Σε παιδιατρικούς ασθενείς με μείζονα β- μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω συχνών μεταγγίσεων αίματος (≥ 7 ml/kg/μήνα συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων) ηλικίας 2 έως 5 ετών
- Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με μείζονα β- θαλασσαιμία με υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μη συχνών μεταγγίσεων αίματος (< 7 ml/kg/μήνα συσκευασμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων) ηλικίας 2 ετών και άνω
- Σε ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς με άλλους τύπους αναιμίας ηλικίας 2 ετών και άνω

Μη Μεταγγισιοεξαρτώμενη Μεσογειακή Αναιμία (NTDT)

Το deferasirox ενδείκνυται επίσης για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο που απαιτεί θεραπεία με χηλικό παράγοντα όταν η θεραπεία με δεφεροξαμίνη αντενδείκνυται ή είναι ανεπαρκής σε ασθενείς με μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα μεσογειακής αναιμίας ηλικίας 10 ετών και άνω.

Μηχανισμός δράσης

Το Deferasirox είναι ένας από του στόματος δραστικός χηλικός παράγοντας που είναι ισχυρά εκλεκτικός για τον σίδηρο (III). Είναι ένας τρισχιδής προσδέτης που δεσμεύει τον σίδηρο με υψηλή συγγένεια σε αναλογία 2:1. Το Deferasirox προάγει την απέκκριση σιδήρου, κυρίως μέσω των κοπράνων. Το Deferasirox έχει χαμηλή συγγένεια με τον ψευδάργυρο και τον χαλκό και δεν προκαλεί σταθερά χαμηλά επίπεδα ορού αυτών των μετάλλων.

Σκοπός αυτού του φυλλαδίου

Αυτό το φυλλάδιο προορίζεται για τους Επαγγελματίες Υγείας που συνταγογραφούν το deferasirox. Παρέχει λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και την απαιτούμενη παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με deferasirox, για την ελαχιστοποίηση των πιθανών κινδύνων για την ασφάλεια.

Για πλήρεις πληροφορίες ασφάλειας, ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος.

2. Φαρμακοτεχνική μορφή και τρόπος χορήγησης

Το Deferasirox Teva διατίθεται ως επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία τα οποία είναι διαθέσιμα σε τρεις περιεκτικότητες: 90 mg, 180 mg και 360 mg.

Αριθμός έκδοσης: 1.0

Ημερ. έγκρισης ΕΟΦ: Φεβρουάριος 2025

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία του Deferasirox Tena προορίζονται για στοματική χρήση, πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με λίγο νερό. Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία μπορούν να θρυμματιστούν και να χορηγηθούν διασπείροντας την πλήρη δόση σε μαλακό φαγητό, π.χ. γιαούρτι ή πουρές μήλου (πολτός μήλου). Η δόση πρέπει να καταναλωθεί αμέσως και πλήρως, και να μην φυλάσσεται για μελλοντική χρήση.

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία πρέπει να λαμβάνονται μία φορά την ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα, και μπορούν να λαμβάνονται με άδειο στομάχι ή με ένα ελαφρύ γεύμα.

Το Deferasirox/Tena δεν είναι διαθέσιμο σε διασπειρόμενα δισκία. Για αυτή τη φαρμακοτεχνική μορφή, διαφορετικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν deferasirox θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν και θα πρέπει να ανατρέξετε στις αντίστοιχες δοσολογικές συστάσεις.

3. Δοσολογία ανά ένδειξη – σημαντικές διαφορές για την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας σφαλμάτων φαρμακευτικής αγωγής

3.1 Δοσολογία για ασθενείς με μη-μεταγγισιοεξαρτημένη θαλασσαιμία (NTDT)

- Συνιστώμενη αρχική δόση deferasirox: 7 mg/kg σωματικού βάρους/ημέρα
- Δόσεις >14 mg/kg/ημέρα δε συνιστώνται
- Μόνο ένας κύκλος θεραπείας με deferasirox συνιστάται για ασθενείς με NTDT
- Να παρακολουθείτε τακτικά τη νεφρική και ηπατική λειτουργία και μηνιαία τα επίπεδα φερριτίνης ορού των ασθενών σας για να εξασφαλίσετε την κατάλληλη θεραπεία
- Η θεραπεία χηλικοποίησης πρέπει να ξεκινά μόνο όταν στοιχειοθετείται υπερφόρτωση σιδήρου (συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ [LIC] ≥ 5 mgFe/g ξηρό βάρος[dw] ή φερριτίνη ορού σταθερά στα >800 $\mu\text{g/l}$)
- Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας χηλικοποίησης για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερχηλικοποίησης σε όλους τους ασθενείς.

Deferasirox: Δόση έναρξης και προσαρμογή δόσης για ασθενείς με NTDT			
ΈΝΑΡΞΗ Θεραπείας με deferasirox	Ανοδική τιτλοδότηση για την επίτευξη του στόχου όταν χρειάζεται Μηνιαία παρακολούθηση	Καθοδική τιτλοδότηση για να αποφευχθεί η υπερ-χηλικοποίηση Μηνιαία παρακολούθηση	ΔΙΑΚΟΠΗ της θεραπείας χηλικοποίησης με την επίτευξη του στόχου
7 mg/kg/ημέρα	Αύξηση δόσης κατά 3.5 έως 7 mg/kg/ημέρα για ενήλικους ασθενείς	Μείωση δόσης σε 7 mg/kg/ημέρα ή λιγότερο	Η επανάληψη της θεραπείας δεν συνιστάται σε ασθενείς με NTDT
LIC ^B ≥ 5 mg Fe/g ξβ ή ΦΟ σταθερά στα >800 $\mu\text{g/l}$	LIC ^B ≥ 7 mg Fe/g ξβ ή ΦΟ σταθερά στα >2000 $\mu\text{g/l}$ ^Γ	LIC ^B <7 mg Fe/g ξβ ή ΦΟ σταθερά στα ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$	ΣΤΟΧΟΣ LIC ^B <3 mg Fe/g ξβ ή ΦΟ σταθερά στα <300 $\mu\text{g/l}$

ξβ, ξηρό βάρος; LIC, συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ. NTDT, μη μεταγγιζόμενη θαλασσαιμία. ΦΟ, φερριτίνη ορού.

A) Δόσεις άνω των 14 mg/kg/ημέρα δεν συνιστώνται για ασθενείς με NTDT. Σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με NTDT, στους οποίους δεν αξιολογήθηκε το LIC και η ΦΟ είναι ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, η δοσολογία δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7 mg/kg.

B) Το LIC είναι η προτιμώμενη μέθοδος προσδιορισμού υπερφόρτωσης σιδήρου

Αριθμός έκδοσης: 1.0

Ημερ. έγκρισης ΕΟΦ: Φεβρουάριος 2025

Γ) Επιπλέον, το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης θα πρέπει να εξετάζεται μόνο εάν ο ασθενής ανέχεται καλά το φαρμακευτικό προϊόν.

3.2 Δοσολογία για ασθενείς με χρόνια υπερφόρτωση σιδήρου προερχόμενη από μετάγγιση

Συνιστώμενη δόση έναρξης deferasirox 14 mg/kg σωματικού βάρους/ ημέρα

Δόσεις >28mg/kg/ημέρα δεν συνιστώνται

Να παρακολουθείτε τακτικά τη νεφρική και ηπατική λειτουργία και μηνιαία τα επίπεδα φερριτίνης ορού των ασθενών σας για να εξασφαλίσετε την κατάλληλη θεραπεία

Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας χηλικοποίησης για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερ-χηλικοποίησης σε όλους τους ασθενείς

Deferasirox: Δόση έναρξης και προσαρμογή δόσης για ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου από μετάγγιση			
ΈΝΑΡΞΗ θεραπείας με deferasirox	Ανοδική τιτλοδότηση για την επίτευξη του στόχου όταν χρειάζεται Μηνιαία παρακολούθηση	Καθοδική τιτλοδότηση Για να αποφθεχθεί η υπέρ-χηλικοποίηση Μηνιαία παρακολούθηση	ΔΙΑΚΟΠΗ θεραπείας χηλικοποίησης
14 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα (συνιστώμενη δόση έναρξης) Μετά 20 μονάδες (~100 ml/kg) ΣΕ ή ΦΟ >1000 µg/l	Αύξηση δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα με μέγιστη δόση 28 mg/kg/ημέρα	Μείωση δόσης σε στάδια 3.5 έως 7 mg/kg/ημέρα όταν ΦΟ = 500 έως 1000	ΦΟ σταθερά <500 µg/l
7 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα <7 ml/kg/μήνα ΣΕ (~ <2 μονάδες/μήνα για έναν ενήλικα)	Αύξηση δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα με μέγιστη δόση 28 mg/kg/ημέρα	-	
21 mg/kg σωματικού βάρους ανά ημέρα >14 ml/kg/μήνα ΣΕ (~ >4 μονάδες/μήνα για έναν ενήλικα)	Αύξηση δόσης κατά 3,5 έως 7 mg/kg/ημέρα με μέγιστη δόση 28 mg/kg/ημέρα	Μείωση δόσης σε στάδια 3.5 έως 7 mg/kg/ημέρα όταν ΦΟ εμμένει στα <2500 µg/l και παρουσιάζει πτωτική τάση με την πάροδο του χρόνου	
Για ασθενείς καλά ελεγχόμενους υπό δεφεροξαμίνη Δόση έναρξης του deferasirox που είναι αριθμητικά το ένα τρίτο της δόσης δεφεροξαμίνης θα μπορούσε να εξεταστεί	Αύξηση δόσης κατά 3.5 έως 7 mg/kg/ημέρα αν δόση είναι <14 mg/kg σωματικού βάρους την ημέρα και δεν υπάρχει επαρκής αποτελεσματικότητα	Σε ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις >21 mg/kg, μείωση δόσης σε στάδια 3.5 έως 7 mg/kg/ημέρα όταν η ΦΟ εμμένει στα <2500 µg/l και παρουσιάζει πτωτική τάση με την πάροδο του χρόνου	

ΣΕ, συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα. ΦΟ, φερριτίνη ορού

Παιδιατρικοί ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου προερχόμενη από μετάγγιση

- Οι δοσολογικές συστάσεις για παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 2 έως 17 ετών με υπερφόρτωση σιδήρου προερχόμενη από μετάγγιση είναι ίδιες όπως και για τους ενήλικες ασθενείς. Οι αλλαγές στο βάρος των παιδιατρικών ασθενών με την πάροδο του χρόνου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον υπολογισμό της δόσης
- Σε παιδιά με υπερφόρτωση σιδήρου προερχόμενη από μετάγγιση, ηλικίας μεταξύ 2 και 5 ετών, η έκθεση είναι χαμηλότερη από ό,τι στους ενήλικες. Αυτή η ηλικιακή ομάδα μπορεί επομένως να απαιτεί υψηλότερες δόσεις από αυτές που είναι απαραίτητες στους ενήλικες. Ωστόσο, η αρχική δόση θα πρέπει να είναι η ίδια όπως στους ενήλικες, ακολουθούμενη από εξατομικευμένη τιτλοποίηση.
- Συνιστάται η παρακολούθηση της φερριτίνης του ορού κάθε μήνα για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης του ασθενούς στη θεραπεία και για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου υπερ-χρησιμοποίησης.

4. Ασφάλεια και σημαντικές απαιτήσεις παρακολούθησης

4.1 Παρακολούθηση βάρους, ύψους και σεξουαλικής ανάπτυξης σε παιδιατρικούς ασθενείς

Οι εξετάσεις σωματικού βάρους, ύψους και σεξουαλικής ανάπτυξης θα πρέπει να διεξάγονται ετησίως σε παιδιατρικούς ασθενείς.

4.2 Δοσοεξαρτώμενη αύξηση κρεατινίνης ορού

Παρακολούθηση κρεατινίνης ορού και κάθαρσης κρεατινίνης (CrCl)

Το Deferasirox μπορεί να προκαλέσει σοβαρά νεφρικά προβλήματα, τα οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα. Επομένως, συνιστάται η αξιολόγηση της κρεατινίνης ορού εις διπλούν πριν από την έναρξη της θεραπείας. Τα επίπεδα κρεατινίνης ορού, η κάθαρση κρεατινίνης CrCl (εκτιμώμενη με τη φόρμουλα Cockcroft–Gault ή την εξίσωση τροποποίησης της διαίτας στη νεφρική νόσο – MDRD- σε ενήλικες και με τη φόρμουλα Schwartz σε παιδιά) και/ή τα επίπεδα κυστατίνης C στο πλάσμα θα πρέπει να παρακολουθούνται πριν από τη θεραπεία, εβδομαδιαία τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη ή τροποποίηση της θεραπείας με deferasirox, και στη συνέχεια μηνιαία.

Μέθοδοι για την εκτίμηση του CrCl

Ακολουθεί μια σύντομη επισκόπηση των μεθόδων εκτίμησης του CrCl σε ενήλικες και παιδιά όταν συνταγογραφείται το deferasirox.

Ενήλικες

Αφού επιλεγεί μια μέθοδος, δεν πρέπει να αλλάζετε ή να εναλλάσσετε τύπους.

Τύπος Cockcroft–Gault ¹

Ο τύπος Cockcroft–Gault περιλαμβάνει μετρήσεις κρεατινίνης και το βάρος του ασθενούς για να προβλέψει την CrCl.

Ο τύπος αποδίδει την κάθαρση κρεατινίνης (CrCl) σε ml/min

Εκτιμώμενη κάθαρση κρεατινίνης σε ml/min = $(140 - \text{ηλικία}) * \text{σωματικό βάρος} * \text{σταθερά} / \text{Κρεατινίνη ορού}$

ΗΛΙΚΙΑ = ΕΤΗ

Αριθμός έκδοσης: 1.0

Ημερ. έγκρισης ΕΟΦ: Φεβρουάριος 2025

ΒΑΡΟΣ = ΙΔΑΝΙΚΟ ΒΑΡΟΣ ΣΩΜΑΤΟΣ ΣΕ ΚΙΛΑ
 ΚΡΕΑΤΙΝΙΝΗ ΟΡΟΥ = ΜΙΚΡΟΜΟΛ /ΛΙΤΡΟ
 ΣΤΑΘΕΡΑ = 1,23 ΓΙΑ ΑΝΔΡΕΣ; 1,04 ΓΙΑ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Εξίσωση CKD-EPI^{2,3}

Η γενική πρακτική και η προοπτική της δημόσιας υγείας ευνοούν την υιοθέτηση της εξίσωσης CKD-EPI στη Βόρεια Αμερική, την Ευρώπη και την Αυστραλία και τη χρήση της ως εργαλείο σύγκρισης για νέες εξισώσεις σε όλες τις τοποθεσίες.

Ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr} / \kappa, 1)^a \times \max(\text{Scr} / \kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Ηλικία}} \times 1,018 [\text{εάν θήλυ}] \times 1,159 [\text{εάν μαύρος}]$, όπου Scr είναι κρεατινίνη ορού, κ είναι 0,7 για τις γυναίκες και 0,9 για τους άνδρες, α είναι -0,329 για τις γυναίκες και -0,411 για τους άνδρες, min υποδηλώνει το ελάχιστο Scr / κ ή 1 και max υποδηλώνει το μέγιστο Scr / κ ή 1.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Τύπος Schwartz⁴

Κάθαρση κρεατινίνης (ml/min) = σταθερά^{b a} × ύψος (cm) / κρεατινίνη ορού (mg/dl)

CKD-EPI, Χρόνια Νεφροπάθεια Επιδημιολογική Συνεργασία.

α Η σταθερά είναι 0,55 στα παιδιά και τα έφηβα κορίτσια ή 0,70 στα έφηβα αγόρια

Παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας και απαιτούμενες ενέργειες

	Κρεατινίνη ορού		Κάθαρση κρεατινίνης
Παρακολούθηση πριν την έναρξη της θεραπείας	Δις (2x)	και	Άπαξ (1x)
Αντενδείκνυται	-	-	<60 ml/min
Παρακολούθηση το 1 ^ο μήνα μετά την έναρξη της θεραπείας ή την τροποποίηση της δόσης	Εβδομαδιαίως	και	Εβδομαδιαίως
Μετάπειτα παρακολούθηση	Μηνιαίως	και	Μηνιαίως
<i>Μείωση της ημερήσιας δόσης κατά 7 mg/kg/ημέρα, εάν οι ακόλουθες νεφρικές παράμετροι παρατηρηθούν σε δύο διαδοχικές επισκέψεις και δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλες αιτίες</i>			
Ενήλικες ασθενείς	>33% πάνω από την μέση τιμή της προ-θεραπείας	και	μείωση <LLN (<90 ml/min)
Παιδιατρικοί ασθενείς	>κατάλληλη για την ηλικία ULN	Και/ ή	μείωση <LLN (<90 ml/min)
<i>Μετά τη μείωση της δόσης, διακόψτε τη θεραπεία, εάν</i>			
Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς	Παραμένει >33% πάνω από την μέση τιμή της προ-θεραπείας	Και/ ή	μείωση <LLN (<90 ml/min)

LLN, κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους. ULN, ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους

Μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας ανάλογα με τις μεμονωμένες κλινικές περιστάσεις.

Αριθμός έκδοσης: 1.0

Ημερ. έγκρισης ΕΟΦ: Φεβρουάριος 2025

Μπορεί επίσης να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης ή διακοπής της δόσης εάν εμφανιστούν ανωμαλίες στα επίπεδα των δεικτών της νεφρικής σωληναριακής λειτουργίας και/ή όπως ενδείκνυται κλινικά:

- Πρωτεϊνουρία (η εξέταση θα πρέπει να γίνεται πριν από τη θεραπεία και, στη συνέχεια, κάθε μήνα)
- Γλυκοζουρία σε ασθενείς χωρίς διαβήτη και χαμηλά επίπεδα καλίου, φωσφορικού, μαγνησίου ή ουρικού ορού, φωσφατουρία, αμινοξέα (παρακολούθηση όπως απαιτείται).

Νεφρική σωληναριοπάθεια έχει αναφερθεί κυρίως σε παιδιά και εφήβους με β- μεσογειακή αναιμία που έλαβαν θεραπεία με deferasirox . Οι παιδιατρικοί ασθενείς με μεσογειακή αναιμία μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για νεφρική σωληναριοπάθεια (ιδιαίτερα μεταβολική οξέωση).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται σε νεφρολόγο και μπορεί να υποβληθούν σε πιο εξειδικευμένες εξετάσεις (όπως βιοψία νεφρού) εάν, παρά τη μείωση της δόσης και τη διακοπή, υφίστανται τα ακόλουθα:

- Η κρεατινίνη ορού παραμένει σημαντικά αυξημένη και
- Επίμονη ανωμαλία σε άλλο δείκτη νεφρικής λειτουργίας (π.χ. πρωτεϊνουρία, σύνδρομο Fanconi).

4.3 Αυξημένες τιμές σε δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας

Έχουν παρατηρηθεί αυξημένες τιμές στις εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με deferasirox . Περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας μετά την κυκλοφορία, μερικές φορές θανατηφόρες, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με deferasirox . Οι περισσότερες αναφορές ηπατικής ανεπάρκειας αφορούσαν ασθενείς με σημαντικές συν-νοσηρότητες συμπεριλαμβανομένων προϋπαρχουσών χρόνιων ηπατικών παθήσεων όπως ηπατική κίρρωση και ηπατίτιδα C και της πολύ-οργανικής ανεπάρκειας. Ωστόσο, ο ρόλος του deferasirox ως συμβάλλοντος ή επιβαρυντικού παράγοντα δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Δεν συνιστάται η συνταγογράφηση σε ασθενείς με προϋπάρχουσες σοβαρές ηπατικές παθήσεις.

Παρακολούθηση	Συχνότητα
Τρανσαμινάσες ορού Χολερυθρίνη Αλκαλική φωσφατάση	Οι τρανσαμινάσες ορού, η χολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση θα πρέπει να ελέγχονται πριν τη θεραπεία κάθε 2 εβδομάδες κατά τον πρώτο μήνα θεραπείας και ακολούθως μηνιαία

Εάν υπάρχει μία επίμονη και προοδευτική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών ορού, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλες αιτίες, το Deferasirox θα πρέπει να διακόπτεται. Μετά τον προσδιορισμό της αιτίας των μη φυσιολογικών τιμών των δοκιμασιών της ηπατικής λειτουργίας ή μετά την επιστροφή τους στα φυσιολογικά επίπεδα, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανέναρξης της θεραπείας με προσοχή, σε χαμηλότερη δόση με σταδιακή αύξηση της δόσης

Συνιστάται να λαμβάνεται υπόψη η υπεραμμωνιακή εγκεφαλοπάθεια και να μετρούνται τα επίπεδα αμμωνίας σε ασθενείς που εμφανίζουν ανεξήγητες μεταβολές της νοητικής κατάστασης ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με Deferasirox Teva, ιδιαιτέρως στα παιδιά.

4.4 Ακουστικές διαταραχές (Μειωμένη ικανότητα ακοής)

Ακουστικές διαταραχές (μειωμένη ικανότητα ακοής) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με deferasirox, ωστόσο είναι όχι συχνές.

Συνιστάται ακουστικός έλεγχος πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια (κάθε 12 μήνες).

Εάν παρατηρηθούν διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης ή διακοπής της δόσης.

Παρακολούθηση	Συχνότητα	Απαιτούμενη ενέργεια
Ακουστικός έλεγχος	Παρακολούθηση πριν τη θεραπεία και ακολούθως ετησίως	Εάν υπάρχουν διαταραχές στην ακοή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης ή διακοπής της δόσης

4.5 Οφθαλμικές διαταραχές (θολερότητα φακού)

Οφθαλμικές διαταραχές (θολερότητα φακού) έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με deferasirox, ωστόσο δεν είναι συχνές.

Συνιστάται οφθαλμικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης) πριν από την έναρξη της θεραπείας και σε τακτά χρονικά διαστήματα στη συνέχεια (κάθε 12 μήνες).

Εάν παρατηρηθούν διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας, μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο μείωσης ή διακοπής της δόσης.

Παρακολούθηση	Συχνότητα	Απαιτούμενη ενέργεια
Οφθαλμολογικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκόπησης)	Παρακολούθηση πριν τη θεραπεία και ακολούθως ετησίως	Εάν υπάρχουν διαταραχές στην όραση κατά τη διάρκεια της θεραπείας, εξετάστε το ενδεχόμενο μείωσης ή διακοπής της δόσης

4.6 Υπερ-χηλικοποίηση σε ασθενείς με μη-εξαρτώμενα από μετάγγιση σύνδρομα θαλασαιμίας (NTDT)

Η θεραπεία χηλικοποίησης θα πρέπει να ξεκινά μόνο όταν στοιχειοθετείται υπερφόρτωση σιδήρου (LIC ≥ 5 mg Fe/g ξηρού βάρους [dw] ή φερριτίνη ορού σταθερά >800 $\mu\text{g/l}$). Η συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC) είναι η προτιμώμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό υπερφόρτωσης σιδήρου και θα πρέπει να χρησιμοποιείται όπου είναι διαθέσιμο. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας χηλικοποίησης για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερ-χηλικοποίησης σε όλους τους ασθενείς. Προτείνεται ένας μόνο κύκλος θεραπείας για ασθενείς με NTDT.

Σε παιδιατρικούς ασθενείς με NTDT, η δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 7 mg/kg/ημέρα. Τα δεδομένα σε παιδιά με NTDT είναι πολύ περιορισμένα. Σε αυτούς τους ασθενείς, η στενότερη παρακολούθηση της LIC και της φερριτίνης ορού είναι απαραίτητη για να αποφευχθεί η υπερ-χηλικοποίηση: εκτός από τις μηνιαίες αξιολογήσεις φερριτίνης ορού, η LIC θα πρέπει να παρακολουθείται κάθε 3 μήνες όταν η φερριτίνη ορού είναι ≤ 800 $\mu\text{g/l}$. Οι συνέπειες της μακροχρόνιας έκθεσης σε τέτοιους ασθενείς δεν είναι επί του παρόντος γνωστές.

Παρακολούθηση	Συχνότητα	Απαιτούμενη ενέργεια
Φερριτίνη ορού (ΦΟ)	Παρακολούθηση πριν τη θεραπεία και ακολούθως μηνιαία	Εάν ΦΟ <300 μg/l, διακόψτε τη θεραπεία
Συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ (LIC)	Όλοι οι ασθενείς: Παρακολούθηση πριν από τη θεραπεία Μόνο παιδιατρικοί ασθενείς: Παρακολούθηση κάθε 3 μήνες εάν η ΦΟ είναι ≤800 μg/l	Εάν LIC <3 mg Fe/g dw, διακόψτε τη θεραπεία

5. Άλλες συστάσεις παρακολούθησης και απαιτούμενες ενέργειες

Παρακαλώ ανατρέξτε στον παρακάτω πίνακα για τις συνθήκες που απαιτούν διακοπή της θεραπείας.

Εξέταση	Συνθήκες διακοπής της θεραπείας
Φερριτίνη ορού	Σταθερά <500 μg/l (σε υπερφόρτωση σιδήρου λόγω μετάγγισης) ή <300 μg/l (σε σύνδρομο NTDT)
Κρεατινίνη ορού	Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς: μετά τη μείωση της δόσης, όταν η κρεατινίνη ορού παραμένει >33 % πάνω από την αρχική τιμή ή/και CrCl <LLN (90 ml/min) - επίσης παραπέμψτε τον ασθενή σε νεφρολόγο και εξετάστε το ενδεχόμενο βιοψίας
LIC, συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ	Όταν έχει επιτευχθεί ένα ικανοποιητικό επίπεδο σιδήρου στο σώμα (LIC <3 mg Fe/g dw ή φερριτίνη ορού <300 μg/l), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.
Πρωτεϊνουρία	Επίμονη παθολογία – παραπέμψτε επίσης τον ασθενή σε νεφρολόγο και εξετάστε το ενδεχόμενο βιοψίας
Δείκτες λειτουργίας των νεφρικών σωληναρίων	Ανωμαλίες στους δείκτες της λειτουργίας των σωληναριακών δεικτών και/ή εάν ενδείκνυται κλινικά – παραπέμψτε επίσης τον ασθενή σε νεφρολόγο και εξετάστε το ενδεχόμενο βιοψίας (εξετάστε επίσης τη μείωση της δόσης)
Τρανσαμινάσες ορού (ALT και AST)	Επίμονη και προοδευτική αύξηση των επιπέδων των τρανσαμινασών ορού
Μεταβολική οξέωση	Ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης

SJS, TEN ή οποιαδήποτε άλλη σοβαρή δερματική αντίδραση (π.χ. DRESS)	Υποψία οποιασδήποτε σοβαρής δερματικής ανεπιθύμητης αντίδρασης: διακόψτε αμέσως και μην επαναχορηγείτε
Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (π.χ. αναφυλαξία, αγγειοοίδημα)	Εμφάνιση τέτοιας αντίδρασης: διακόψτε και ξεκινήστε την κατάλληλη ιατρική παρέμβαση. Μην επαναχορηγείτε σε ασθενείς που έχουν παρουσιάσει αντίδραση υπερευαισθησίας λόγω του κινδύνου αναφυλακτικού σοκ
Όραση και ακοή	Διαταραχές κατά τη διάρκεια της θεραπείας (εξετάστε επίσης τη μείωση της δόσης)
Ανεξήγητη κυτταροπενία	Ανάπτυξη ανεξήγητης κυτταροπενίας

ALT, αμινοτρανσφεράση αλανίνης; AST, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση; CrCl , κάθαρση κρεατινίνης; DRESS, φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα. LLN, κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους. NTDT, μη μεταγισσιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία ; SJS, σύνδρομο Stevens-Johnson; TEN, τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Παρακαλώ ανατρέξτε στον παρακάτω πίνακα για την κατάλληλη παρακολούθηση της θεραπείας και τους δείκτες ασθένειας.

	Πριν τη θεραπεία	Τον πρώτο μήνα μετά την έναρξη του deferasirox ή μετά την τροποποίηση της δόσης	Μηνιαίως	Κάθε 3 μήνες	Ετησίως
Φερριτίνη ορού	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (για παιδιατρικούς ασθενείς με NTDT , εάν η Φερριτίνη ορού είναι ≤800 μg/l)	
Κρεατινίνη ορού	2x	Εβδομαδιαία	✓		
Κάθαρση κρεατινίνης και/ή κυστατίνη C του πλάσματος	✓	Εβδομαδιαία	✓		
Πρωτεϊνουρία	✓		✓		
Τρανσαμινάσες ορού, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση	✓	Κάθε 2 εβδομάδες	✓		
Σωματικό βάρος, ύψος και σεξουαλική ανάπτυξη	✓				✓ β
Ακουστικός και οφθαλμολογικός έλεγχος (συμπεριλαμβανομένης της βυθοσκοπησης)	✓				✓

LIC, συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ. ΦΟ, φερριτίνη ορού.

Αριθμός έκδοσης: 1.0

Ημερ. έγκρισης ΕΟΦ: Φεβρουάριος 2025

α Για ασθενείς με NTDT, το LIC είναι η προτιμώμενη μέθοδος προσδιορισμού της υπερφόρτωσης σιδήρου και θα πρέπει να χρησιμοποιείται όπου είναι διαθέσιμο. Πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη διάρκεια της θεραπείας χηλικοποίησης για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος υπερ-χηλικοποίησης σε όλους τους ασθενείς.

β Μόνο παιδιατρικοί ασθενείς.

Τα αποτελέσματα των εξετάσεων για κρεατινίνη ορού, CrCl, κυστατίνη C πλάσματος, πρωτεϊνουρία, φερριτίνη ορού, ηπατικές τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη και αλκαλική φωσφατάση θα πρέπει να καταγράφονται και να αξιολογούνται τακτικά για τάσεις. Τα αποτελέσματα θα πρέπει επίσης να σημειώνονται στα διαγράμματα του ασθενούς, μαζί με τις τιμές αναφοράς πριν από τη θεραπεία για όλες τις εξετάσεις.

6. Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν **Deferasirox/ Teva** (δεφερασιρόξη). Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες λήψης των φαρμάκων και εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών. Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Deferasirox/ Teva (δεφερασιρόξη) μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας στο <https://www.kitrinikarta.gr/>
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.
- Μπορείτε επίσης να σαρώσετε μέσω του «έξυπνου» κινητού σας τον παρακάτω κωδικό QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



Εναλλακτικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στο Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης της Εταιρείας:
Teva Pharmaceuticals Hellas A.E.
Λ. Κηφισίας 44 • 151 25 Μαρούσι, Αθήνα
Τηλ.: + 30 211 880 5166
Email: Safety.Greece@tevaeurope.com

ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Cockcroft DW, Gault MH. Nephron. 1976;16(1):31-41.
2. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Ann Intern Med. 2012;156(11):785-795.
3. 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.
4. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. Pediatr Clin North Am. 1987;34(3):571-590