



Novartis Oncologie

Exjade<sup>▼</sup> 90 mg comprimate  
filmate

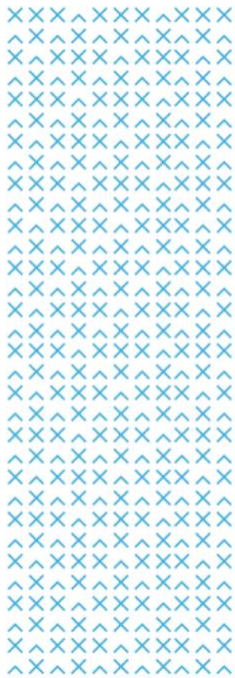
Exjade<sup>▼</sup> 180 mg comprimate  
filmate

Exjade<sup>▼</sup> 360 mg comprimate  
filmate

(deferasirox)

**Ghid pentru  
profesioniștii din  
domeniul sănătății  
Informații importante  
de reținut despre  
tratamentul cu  
deferasirox**





anemii

# Indicații<sup>1</sup>

## Supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

Deferasirox este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente ( $\geq 7$  ml masă eritrocitară/kg/lună) la pacienții cu beta-talasemie majoră în vârstă de cel puțin 6 ani.

De asemenea, deferasirox este indicat în tratamentul supraîncărcării cronice cu fier secundară transfuziilor de sânge atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat la următoarele grupe de pacienți:

- La pacienții copii și adolescenți cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge frecvente ( $\geq 7$  ml masă eritrocitară/kg/lună) cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani
- la pacienții adulți și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste, cu beta-talasemie majoră cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge ocazionale ( $< 7$  ml masă eritrocitară/kg/lună)
- la pacienți adulți și la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 2 ani și peste cu alte

## **Talasemie non-dependență de transfuzii**

De asemenea, deferasirox este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cronice cu fier care necesită tratament de chelare atunci când tratamentul cu deferoxamină este contraindicat sau inadecvat în cazul pacienților cu sindroame de talasemie non-dependență de transfuzii în vârstă de cel puțin 10 ani.

### **Contraindicații <sup>1</sup>**

- Deferasirox este contraindicat la pacienții cu hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare din excipienți
- Deferasirox este contraindicat în asociere cu alte tratamente de chelare a fierului, întrucât nu s-a stabilit siguranța unor astfel de asocieri
- Deferasirox este contraindicat la pacienții cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei (ClCr) <60 ml/min
  - Nu s-a studiat administrarea deferasirox la pacienții cu insuficiență renală și aceasta este contraindicată la pacienții cu o valoare estimată a clearance-ului creatininei <60 ml/min

# Inițierea tratamentului cu deferasirox

## Înainte de inițierea terapiei

Parametri anteriori tratamentului <sup>1</sup>	
Test	Înainte de inițierea tratamentului
FS	✓
CHF <sup>a</sup>	✓
Creatinină serică	2x
ClCr și/sau cistatina C plasmatică	✓
Proteinuria	✓
Transaminaze serice (ALT and AST)	✓
Bilirubină	✓
Fosfataza alcalină	✓
Control auditiv	✓
Control oftalmologic	✓
Greutatea corporală și înălțimea	✓
Dezvoltarea sexuală (în cazul pacienților copii și adolescenți)	✓

ALT, alanin aminotransferaza; AST, aspartat aminotransferaza; ClCr, clearance-ul creatininei; CHF, concentrația hepatică de fier; FS, feritina serică.

<sup>a</sup>Pacienți cu talasemie independentă de transfuziile de sânge (STIT): supraîncărcarea cu fier se determină prin CHF. La pacienții cu STIT, CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării cu fier și ar trebui utilizată oricând este disponibilă. Este necesară prudență în timpul terapiei de chelare pentru a reduce la minimum riscul de chelare excesivă în cazul tuturor pacienților.<sup>1</sup>

## Trecerea de la EXJADE comprimate filmate/granule la versiunea generică a deferasirox comprimate pentru dispersie orală și invers:

În EU, medicamentele care conțin deferasirox sunt înregistrate sub formă de comprimate filmate (CF)/granule în concentrații de 90 mg, 180 mg și 360 mg și sub formă de comprimate pentru dispersie orală (CD) în concentrații de 125 mg, 250 mg și 500 mg comercializate sub diferite denumiri comerciale ca alternative

generice la EXJADE. Ca urmare a unui profil farmacocinetic diferit stabilit între EXJADE comprimate filmate și EXJADE comprimate pentru dispersie orală, este necesară o doză de comprimate filmate cu 30% mai mică față de doza recomandată de comprimate pentru dispersie orală.

Drept referință, sunt indicate în tabelele de mai jos dozele corespunzătoare de Exjade CF/granule și Exjade CD.

### Supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge:

	Exjade comprimate filmate/granule	Exjade comprimate pentru dispersie orală
Doza inițială	14 mg/kg/zi	20 mg/kg/zi
Doze inițiale alternative	7 mg/kg/zi 21 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi 30 mg/kg/zi
Trepte de ajustare	3,5 - 7 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi
Doza maximă	28 mg/kg/zi	40 mg/kg/zi

### Sindroame de talasemie independentă de transfuziile de sânge (STIT)

	Exjade comprimate filmate/granule	Exjade comprimate pentru dispersie orală
Doza inițială	7 mg/kg/zi	10 mg/kg/zi
Trepte de ajustare	3,5 - 7 mg/kg/zi	5 - 10 mg/kg/zi




Doza maximă

14 mg/kg/zi

20 mg/kg/zi

## Diferențe importante între Exjade comprimate filmate și granule

### Exjade comprimate filmate<sup>1</sup>

<p>Concentrații: 90 mg 180 mg</p> <p>360 mg (comprimate ovale de culoare albastră)</p>	<p>Pot fi admistrate à jeun sau cu o masă ușoară. Comprimatele filmate pot fi înghițite întregi cu apă. Pentru pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi,</p> <p>Exjade comprimate filmate pot fi sfărâmate și administrate prin amestecarea dozei complete cu alimente moi (de exemplu, iaurt sau piure de mere).</p>	<p>Nu conține lactoză</p> <p> 90 mg</p> <p> 180 mg</p> <p> 360 mg</p> <p>[inserați o fotografie a ambalajului local pentru Exjade comprimate filmate]</p>
--	---	--

### Exjade granule<sup>1</sup>

<p>Concentrații: 90 mg 180 mg 360 mg (granule de culoare albă până la aproape albă, în plicuri)</p>	<p>Pot fi admistrate à jeun sau cu o masă ușoară</p> <p>Granulele trebuie administrate prin amestecarea dozei cu alimente moi (de exemplu, iaurt sau piure de mere.).</p>	<p>Nu conține lactoză</p> <p>90 mg</p> <p>180 mg</p> <p>360 mg</p> <p>[inserați o fotografie a ambalajului local pentru Exjade granule]</p>
---	---	---

Comprimatele și granulele prezentate nu sunt la dimensiunea reală.



## Schema de tratament cu Exjade comprimate filmate/granule la pacienții cu supraîncărcare cronică cu fier secundară transfuziilor de sânge

- Doza inițială recomandată: 14 mg/kg/zi<sup>1</sup>
- Nu se recomandă doze >28 mg/kg/zi<sup>1</sup>
- Pacienții trebuie monitorizați periodic<sup>1</sup>

### Doza inițială și ajustarea dozei în cazul Exjade (deferasirox) comprimate filmate/granule la pacienții cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge<sup>1</sup>

INIȚIEREA terapiei	CREȘTEREA TREPTATĂ A DOZEI pentru atingerea valorii țintă a FS la nevoie <sup>a</sup>	REDUCEREA TREPTATĂ A DOZEI pentru evitarea chelării excesive	ÎNCETAREA ADMINISTRĂRII Luați în considerare întreruperea după ce a fost atinsă valoarea țintă a FS
<b>14 mg/kg/zi (doza inițială recomandată)</b> Transfuzii cu 20 U (~100 ml/kg) ME sau FS >1000 µg/l	Creșterea dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi	Reducerea dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi atunci când FS=500-1000 µg/l, monitorizarea cu atenție a funcției renale și hepatice și a nivelului FS	FS se menține constant <500 µg/l
<b>7 mg/kg/zi</b> Transfuzii <7 ml ME/kg/lună (~ <2 unități/lună pentru un adult)	Creșterea dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi	—————	
<b>21 mg/kg/zi</b> Transfuzii >14 ml ME/kg/lună (~ >4 unități/lună pentru un adult)	Creșterea dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi Luați în considerare opțiuni terapeutice alternative dacă nu se obține un control satisfăcător la doze >28 mg/kg/zi	Reducerea dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi atunci când FS se menține constant <2500 µg/l și indică o tendință de scădere în timp sau monitorizarea atentă a funcției renale și hepatice și a nivelului FS	
<b>Pacienți care sunt deja controlați adecvat pe tratament cu deferoxamină</b> Se poate lua în considerare o doză inițială de EXJADE comprimate filmate care reprezintă, numeric, o treime din doza de deferoxamină.	Creșterea dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi dacă doza este <14 mg/kg per zi și nu se obține o eficacitate suficientă	Reducerea dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi atunci când FS se menține constant <2500 µg/l și indică o tendință de scădere în timp, monitorizarea atentă a funcției renale și hepatice și a nivelului feritinei serice.	

ME, masă eritocitară; FS, feritină serică; U, unități.

<sup>a</sup>În plus, o creștere a dozei ar trebui luată în considerare doar dacă pacientul tolerează bine medicamentul.

### Pacienți copii și adolescenți cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge<sup>1</sup>

- Recomandările privind dozele pentru pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 2 și 17 ani, cu supraîncărcare de fier secundară transfuziilor de sânge, sunt identice cu cele pentru pacienții adulți
- Se recomandă monitorizarea lunară a feritinei serice pentru evaluarea răspunsului pacientului la tratament și pentru reducerea la minimum a riscului de chelare excesivă

- Trebuie avute în vedere modificările în timp ale greutateii corporale a pacienților copii și adolescenți atunci când se calculează doza
- În cazul pacienților copii și adolescenți cu supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge, cu vârsta cuprinsă între 2 și 5 ani, expunerea este mai redusă decât în cazul adulților. Prin urmare, la această grupă de vârstă poate fi necesară administrarea unor doze mai mari față de dozele necesare la adulți. Cu toate acestea, doza inițială trebuie să fie aceeași ca la adulți, urmată de o stabilire treptată individuală a dozei.

## Schema de tratament cu Exjade comprimate filmate/granule la pacienții cu talasemie independentă de transfuziile de sânge (STIT)

- Doza inițială recomandată: 7 mg/kg/zi<sup>1</sup>
- Nu se recomandă doze >14 mg/kg/zi<sup>1</sup>
- În cazul pacienților cu STIT, se recomandă doar un ciclu de tratament cu Exjade<sup>1</sup>
- Pacienții trebuie monitorizați periodic<sup>1</sup>

### Doza inițială și ajustarea dozei în cazul Exjade (deferasirox) comprimate filmate/granule la pacienții cu talasemie independentă de transfuziile de sânge<sup>1</sup>

INIȚIEREA terapiei <sup>a</sup>	CREȘTEREA TREPTATĂ A DOZEI pentru atingerea valorii țintă a FS la nevoie <sup>a,b</sup>	REDUCEREA TREPTATĂ A DOZEI pentru evitarea chelării excesive	ÎNCETAREA TRATAMENTULUI după ce a fost atinsă valoarea țintă a FS
7 mg/kg/zi	Creșterea dozei în trepte de 3,5 până la 7 mg/kg/zi	Scăderea dozei la 7 mg/kg/zi sau mai puțin, monitorizare atentă a funcției renale și hepatice și a nivelurilor de FS	Nu există date disponibile în ceea ce privește reluarea tratamentului la pacienții care acumulează din nou fier după atingerea unei concentrații satisfăcătoare de fier în organism și, prin urmare, reluarea tratamentului nu poate fi recomandată.
CHF ≥5 mg Fe/g m.u. SAU FS constant >800 μg/l	CHF ≥7 mg Fe/g m.u. SAU FS constant >2000 μg/l	CHF <7 mg Fe/g m.u. SAU FS constant ≤2000 μg/l	<b>OBIECTIV</b> CHF <3 mg Fe/g m.u. SAU FS constant <300 μg/l

m.u., masă uscată; CHF, concentrația hepatică de fier; FS, feritină serică.

<sup>a</sup>Dozele de peste 14 mg/kg/zi nu sunt recomandate în cazul pacienților cu STIT. În cazul pacienților la care nu s-a evaluat CHF, iar FS este ≤2000 μg/l, doza nu trebuie să depășească 7 mg/kg/zi.

<sup>b</sup>În plus, o creștere a dozei ar trebui luată în considerare doar dacă pacientul tolerează bine medicamentul.

### Pacienți copii și adolescenți cu STIT<sup>1</sup>

La pacienții copii și adolescenți, doza nu trebuie să depășească 7 mg/kg/zi. Valoarea CHF trebuie monitorizată la fiecare 3 luni atunci când FS este ≤800 μg/l pentru a evita chelarea excesivă.

ATENȚIE: Datele la pacienții copii și adolescenți cu STIT sunt foarte limitate. Prin urmare, tratamentul cu deferasirox trebuie monitorizat îndeaproape pentru a identifica reacțiile adverse și pentru a se urmări încărcarea cu fier la copii și adolescenți. În cazul pacienților cu STIT se propune o singură cură de tratament. În plus, înainte de administrarea deferasirox în cazul

pacienților copii și adolescenți cu STIT cu supraîncărcare cu fier, medicul trebuie să fie conștient de faptul că în prezent nu se cunosc consecințele expunerii pe termen lung ale unor astfel de pacienți.

## Considerente privind întreruperea tratamentului cu deferasirox<sup>1</sup>

Parametru/Test	Condiții pentru întreruperea temporară sau definitivă a tratamentului
<b>FS</b>	Luați în considerare întreruperea temporară a tratamentului dacă FS este în mod constant <500 µg/l (în caz de supraîncărcare cu fier secundară transfuziilor de sânge) sau <300 µg/l (în STIT). Tratamentul ar trebui reinițiat atunci când există dovezi în urma monitorizării clinice că este prezentă supraîncărcarea cronică cu fier.
<b>Creatinină serică/ Clearance-ul creatininei</b>	Întrerupeți tratamentul în cazul pacienților copii și adolescenți și adulți: atunci când creatinina serică se menține cu >33% peste valorile inițiale (media dinaintea tratamentului) și/sau ClCr <LIVN (90 ml/min) după reducerea dozei. Tratamentul poate fi reinițiat în funcție de circumstanțele clinice individuale. — de asemenea, pacientul trebuie trimis la un specialist pe probleme renale și se va avea în vedere biopsia.
<b>Proteinuria</b>	Luați în considerare întreruperea temporară a tratamentului sau reducerea dozei — de asemenea, pacientul trebuie trimis la un specialist pe probleme renale și se va avea în vedere biopsia în caz de anomalie persistentă
<b>Markerii funcției renale tubulare</b>	Luați în considerare întreruperea temporară a tratamentului sau reducerea dozei dacă există anomalii la nivelul markerilor tubulari și/sau dacă se indică clinic — de asemenea, pacientul trebuie trimis la un specialist pe probleme renale și se va avea în vedere biopsia în caz de anomalii persistente
<b>Transaminaze serice (ALT și AST)</b>	Tratamentul trebuie întrerupt temporar dacă există o creștere persistentă și progresivă a enzimelor hepatice care nu poate fi pusă pe seama altor cauze. Tratamentul poate fi reinițiat cu prudență într-o doză mai mică după ce funcția hepatică a revenit la normal sau a fost clarificată cauza valorilor anormale ale testelor funcționale hepatice.
<b>Acidoză metabolică</b>	Luați în considerare întreruperea temporară a tratamentului în caz de apariție a acidozei metabolice
<b>Tulburări de vedere și auz</b>	Luați în considerare întreruperea temporară a tratamentului sau reducerea dozei dacă există tulburări de vedere sau auz
<b>Citopenie inexplicabilă</b>	Luați în considerare întreruperea temporară a tratamentului în caz de apariție a citopeniei inexplicabile
Considerent	Condiții pentru întreruperea definitivă a tratamentului
<b>SJS, TEN, DRESS, sau orice altă RASC</b>	Suspiciune de reacție adversă cutanată severă (RACS): se oprește imediat tratamentul și nu se reia
<b>Reacții de hipersensibilitate (de exemplu, anafilaxie, angioedem)</b>	Dacă apar astfel de reacții, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie instituit tratament medical adecvat. Din cauza riscului de apariție a șocului anafilactic, administrarea nu trebuie reîncepută la pacienții care au prezentat o reacție de hipersensibilitate.

DRESS, reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice; LIVN, limita inferioară a valorilor normale; RACS, reacție adversă cutanată severă; SJS, sindrom Stevens-Johnson; TEN, necroliză epidermică toxică.

## Recomandări de monitorizare a pacienților înainte și în timpul tratamentului cu deferasirox<sup>1</sup>

	Inițial	În prima lună după inițierea deferasirox sau după modificarea dozei	Lunar	La interval de 3 luni	Anual
FS	✓		✓		
CHF <sup>a</sup>	✓			✓ (doar în cazul pacienților copii și adolescenți dacă FS este ≤800 μg/l)	
Creatinină serică	2x	Săptămânal (Trebuie determinată săptămânal și în prima lună după modificarea dozei)	✓		
Clearance-ul creatininei și/sau cistatina C plasmatică	✓	Săptămânal (Trebuie determinată săptămânal și în prima lună după modificarea dozei)	✓		
Proteinuria	✓		✓		
Transaminaze, bilirubină, fosfataza alcalină din ser	✓	Lafecare 2 săptămâni	✓		
Greutatea corporală și înălțimea	✓				✓ în cazul pacienților copii și adolescenți
Control auditiv/oftalmologic (inclusiv examenul fundului de ochi)	✓				✓
Dezvoltarea sexuală (în cazul pacienților copii și adolescenți)	✓				✓

<sup>a</sup>Pacienți cu talasemie independentă de transfuziile de sânge (STIT): supraîncărcarea cu fier se determină prin CHF. La pacienții cu STIT, CHF este metoda preferată de determinare a supraîncărcării cu fier și trebuie utilizată oricând este disponibilă. Este necesară prudență în timpul terapiei de chelare pentru a reduce la minimum riscul de chelare excesivă în cazul tuturor pacienților.

Rezultatele determinării creatininei serice, ClCr, cistatinei C plasmatică, proteinuriei, FS, transaminazelor, bilirubinei și fosfatazei alcaline trebuie înregistrate și evaluate periodic pentru stabilirea tendințelor de

evoluție. Rezultatele trebuie înregistrate și în dosarul medical al pacientului, împreună cu valorile inițiale, anterioare tratamentului pentru toți parametrii determinați.

## Profilul de siguranță renală

### Rezultatele studiilor clinice

#### Parametri determinați în cadrul studiilor clinice<sup>1</sup>

În studiile clinice efectuate cu deferasirox au fost înrolați doar pacienți cu valori ale creatininei serice cuprinse în intervalul normal corespunzător vârstei și sexului respectiv. Valoarea individuală inițială a creatininei serice a fost calculată drept media a două (și la unii pacienți, trei) valori ale creatininei serice anterioare tratamentului. Valoarea medie a coeficientului de variație de la același pacient, corespunzătoare acestor două sau trei măsurători anterioare tratamentului, a fost de aproximativ 10%.<sup>1</sup> Acesta este motivul pentru care se recomandă două determinări ale creatininei serice înainte de inițierea tratamentului cu deferasirox.

Pe durata tratamentului, creatinina serică a fost monitorizată lunar, iar în situațiile în care s-a impus, s-au efectuat ajustări ale dozei în cazul unor creșteri ale creatininei serice conform descrierii de mai jos.

#### Rezultate provenite din studiile principale cu durata de un an<sup>1</sup>

În timpul studiilor clinice, la aproximativ 36% din pacienți, au survenit creșteri ale creatininei serice de >33% în  $\geq 2$  ocazii

consecutive, uneori peste limita superioară a intervalului valorilor normale. Acestea au fost dependente de doză. La aproximativ două treimi din pacienții care au prezentat creșteri ale creatininei serice, acestea au revenit la sub 33% din valoare fără ajustarea dozei. La cealaltă treime, creșterea creatininei serice nu a răspuns de fiecare dată la reducerea dozei sau la întreruperea administrării. În unele cazuri s-a observat doar o stabilizare a valorilor creatininei serice după scăderea dozei.

#### Monitorizarea creatininei serice și a ClCr<sup>1</sup>

Se recomandă determinarea creatininei serice de două ori înainte de inițierea tratamentului. Creatinina serică, ClCr (estimat pe baza formulei Cockcroft-Gault sau MDRD (: Modification of Diet in Renal Disease) la adulți și a formulei Schwartz la copii și adolescenți) și/sau concentrațiile plasmatiche ale cistatinei C trebuie monitorizate, anterior tratamentului, săptămânal în prima lună după inițierea sau modificarea tratamentului cu deferasirox (inclusiv la trecerea de la o formă farmaceutică la alta) și după aceea, lunar.

## Metode de estimare a ClCr

Ca referință, aici puteți consulta o scurtă prezentare a metodelor utilizate pentru estimarea valorilor ClCr la adulți și copii în momentul în care se prescrie deferasirox.<sup>1</sup>

### Adulți

Se va alege și utiliza o singură metodă.

*Formula Cockcroft–Gault<sup>2</sup>*

Formula Cockcroft-Gault utilizează valori ale creatininei serice și greutatea pacientului pentru a estima valoarea ClCr.

Formula exprimă valoarea ClCr în ml/min.

$$\text{Clearance-ul creatininei} = \frac{(140 - \text{vârstă}) \times \text{greutate (kg)}}{72^a \times \text{creatinină serică (mg/100 ml)}}$$

**La femei, valoarea clearance-ului creatininei se înmulțește cu 0,85.**

*Ecuația CKD-EPI<sup>3,4</sup>*

Perspectiva practicii generale și a sănătății publice este în favoarea adoptării ecuației CKD-EPI în America de Nord, Europa și Australia și utilizarea acesteia drept comparator pentru noile ecuații în toate regiunile. Rata de filtrare glomerulară (GFR) =  $141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^a \times \max(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{vârstă}} \times 1.018$  [la femei]  $\times 1.159$  [la persoane de culoare], unde SCr se referă la creatinina serică,  $\kappa$  este 0.7 pentru femei și 0.9 pentru bărbați,  $a$  is  $-0.329$  pentru femei și  $-0.41$  pentru bărbați,  $\min$  indică valoarea minimă a SCr/ $\kappa$  sau 1, iar  $\max$  indică valoarea maximă a SCr/ $\kappa$  sau 1.

### Copii și adolescenți

Formula Schwartz<sup>5</sup>

$$\text{Clearance-ul creatininei (ml/min)} = \frac{\text{constanta}^b \times \text{înălțime (cm)}}{\text{Creatinina serică (mg/dl)}}$$

**SCr se va măsura prin metoda Jaffe.**

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

<sup>a</sup>Dacă creatinina serică este exprimată în mmol/l în loc de mg/dl, constanta trebuie să fie 815 în loc de 72.

<sup>b</sup>Valoarea constantei este 0,55 la copii și fete adolescente sau 0,70 la băieți adolescenți.

## Profilul de siguranță renală (continuare)

### Monitorizarea funcției renale și intervenții<sup>1</sup>

Exjade (deferasirox) comprimate filmate/granule: Se reduce doza cu 7 mg/kg/zi, în cazul

- Adulți: creatinina serică >33% față de valoarea inițială și ClCr <LIVN (90 ml/min) la două vizite consecutive, iar valorile nu pot fi atribuite altor cauze
- Copii și adolescenți: creatinina serică peste LSVN conform vârstei și/sau ClCr scade <LIVN (<90 ml/min) la două vizite consecutive, iar valorile nu pot fi atribuite altor cauze

Tratamentul se întrerupe după reducerea dozei dacă

- Creatinina serică rămâne la >33% peste valoarea inițială și/sau
- CrCl <LLVN (<90 ml/min)

### Monitorizare și intervenții asupra funcției tubulare renale

- Proteinurie (trebuie efectuat un test înaintea tratamentului și, ulterior, lunar)
- Glicozurie la pacienți nediabetici și valori scăzute ale potasiului, fosfatului, magneziului sau uraților serici, fosfaturie, aminoacidurie (se vor monitoriza, după cum este necesar)
- Scăderea dozei sau întreruperea tratamentului pot fi avute în vedere dacă survin anomalii
- Tubulopatia renală a fost raportată mai ales la copiii și adolescenții cu beta-talasemie, tratați cu deferasirox.

Pacientul trebuie trimis la un specialist pe probleme renale și se va avea în vedere **biopsia renală**

- Dacă creatinina serică este semnificativ crescută și se depistează alte anomalii (de exemplu, proteinurie, semne ale sindromului Fanconi) în ciuda reducerii dozei sau a întreruperii tratamentului.

Pacienții cu afecțiuni renale preexistente sau pacienții cărora li se administrează medicamente care deprimă funcția renală pot avea un risc mai mare de complicații. Trebuie avută grijă pentru menținerea unei hidratari adecvate în cazul pacienților la care survin diaree sau vărsături

Pacienții copii și adolescenți cu talasemie pot prezenta un risc mai mare de apariție a tubulopatiei renale (mai ales acidoză metabolică)

Luați în considerare encefalopatia hiperamonemică și dozarea timpurie a nivelului de amoniac din sânge

- La pacienții care dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental pe parcursul tratamentului cu deferasirox, mai ales la copii.

## Profilul de siguranță hepatică

### Teste funcționale hepatice<sup>1</sup>

S-au observat creșteri ale valorilor testelor funcționale hepatice la pacienții tratați cu deferasirox

- După punerea pe piață s-au raportat cazuri de insuficiență hepatică, unele letale, la pacienții tratați cu deferasirox
- Majoritatea raportărilor de insuficiență hepatică au cuprins pacienți cu morbidități semnificative, inclusiv ciroză hepatică preexistentă
- Cu toate acestea, rolul deferasirox ca factor participant sau agravant nu poate fi exclus.

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor serice ale transaminazelor, bilirubinei și fosfatazei alcaline înainte de inițierea tratamentului, la intervale de 2 săptămâni în prima lună și apoi lunar

- Întrerupeți tratamentul dacă există o creștere persistentă și progresivă a concentrațiilor serice ale transaminazelor.

### Recomandări privind insuficiența hepatică<sup>1</sup>

Deferasirox nu se recomandă la pacienții cu boală hepatică severă preexistentă (Child-Pugh de clasă C)

În cazul pacienților cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh de clasă B)

- Doza trebuie redusă considerabil, urmată de o creștere progresivă până la o limită de 50%, iar deferasirox trebuie utilizat cu prudență la astfel de pacienți
- La toți pacienții trebuie monitorizată funcția hepatică înaintea inițierii tratamentului, la intervale de 2 săptămâni în prima lună și apoi în fiecare lună

Profilul farmacocinetic al deferasirox nu a fost influențat de niveluri ale transaminazelor hepatice de până la 5 ori mai mari decât limita superioară a intervalului valorilor normale.

Luăți în considerare encefalopatia hiperamonemică și dozarea timpurie a nivelului de amoniac din sânge dacă

- Pacienții dezvoltă modificări inexplicabile ale statusului mental pe parcursul tratamentului cu deferasirox, mai ales la copii



## REFERINȚE

1. EXJADE® [Rezumatul caracteristicilor produsului din UE (25-Aug-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.



Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul sistemului național de raportare.

## Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Exjade (deferasirox), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

### Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1  
București 011478- RO  
Fax: +4 0213 163 497  
E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Raportare online: <https://adr.anm.ro/>  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

### Novartis Pharma Services Romania SRL

Strada Gara Herăstrău, nr. 2, Clădirea Equilibrium 1, etaj 10, sector 2,  
020334 - București, România  
Tel.: +4021 310 44 30  
Fax: +4021 310 40 29  
e-mail: [drugsafety.romania@novartis.com](mailto:drugsafety.romania@novartis.com)



Novartis Pharma Services Romania  
SRL

Strada Gara Herăstrău, nr. 2,

Clădirea Equilibrium  
1, etaj 10, sector 2,

020334 - București,  
România

Tel.: +4021 310 44 30

Fax: +4021 310 40 29

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