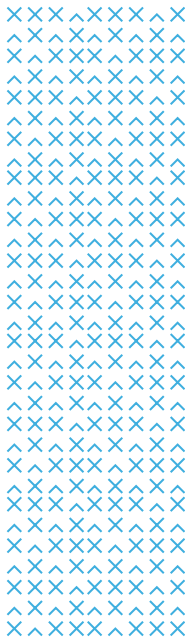


Novartis
ONKOLOGIA

Tärkeää tietoa Exjade[®] -hoidosta (deferasiroksi)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista.

Osa riskinhallintasuunnitelmaa RMP v 20.1, FI2212128336, Fimean hyväksymispäivämäärä 9.12.2022



Käyttöaiheet¹

Verensiirroista johtuva raudan krooninen liikavarastoituminen

Deferasiroksi on tarkoitettu käytettäväksi tiheistä verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa) hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joilla on beeta-talassemia major.

Deferasiroksi on tarkoitettu käytettäväksi verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoitoon myös silloin, kun deferoksamiinihoito on kontraindikoitu tai riittämätön seuraavissa potilasryhmissä:

- 2–5-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja usein annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa)
- yli 2-vuotiaat pediatriiset ja aikuiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja harvoin annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista (< 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa)
- yli 2-vuotiaat pediatriiset ja aikuiset potilaat, joilla on jokin muu anemia

Verensiirroista riippumaton talassemia

Deferasiroksi on tarkoitettu käytettäväksi myös kelaatiohoitoa vaativan raudan liikavarastoitumisen hoitoon 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia (non-transfusion-dependent thalassaemia), kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön.

Vasta-aiheet¹

- Deferasiroksi on vasta-aiheinen, jos potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.
- Deferasiroksin käyttö on vasta-aiheista yhdessä muiden raudan kelaatiohoitojen kanssa, koska tällaisten yhdistelmien turvallisuutta ei ole vahvistettu.
- Deferasiroksi on vasta-aiheinen, jos potilaan arvioitu kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min.
 - Deferasiroksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Käyttö on vasta-aiheista, jos potilaan arvioitu kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min.

Deferasiroksihoidon aloittaminen

Ennen hoidon aloittamista

Ennen hoitoa tehtävät tutkimukset¹

Tutkimus	Ennen hoitoa
Seerumin ferritiinipitoisuus	✓
Maksan rautapitoisuus ^a	✓
Seerumin kreatiniinipitoisuus	2x
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C-pitoisuus	✓
Proteinuria	✓
Seerumin transaminaasiarvot (ALAT ja ASAT)	✓
Bilirubiiniarvo	✓
Alkalinen fosfataasi (AFOS-arvo)	✓
Kuulon tutkimus	✓
Näön tutkimus	✓
Paino ja pituus	✓
Sukupuolinen kehitys (lapsipotilailla)	✓

ALAT, alaniiniaminotransferaasi; ASAT, aspartaattiaminotransferaasi

^a Potilaat, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia (NTDT): Raudan liikavarastoitumisen mittarina käytetään maksan rautapitoisuutta. Verensiirroista riippumatonta talassemiata sairastavilla maksan rautapitoisuuden määrittäminen on suositeltavin keino raudan liikavarastoitumisen toteamiseen, ja sitä tulee käyttää aina kun mahdollista. Kelaatiohoidon aikana tulee aina noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi.¹

Vaihtaminen Exjade® kalvopäällysteisten tablettien ja dispergoituvien deferasioksitablettien geneerisen version välillä

EU:ssa deferasioksia sisältäviä lääkkeitä on saatavilla kalvopäällysteisinä tabletteina, joiden annosvahvuudet ovat 90 mg, 180 mg ja 360 mg sekä dispergoituvina tabletteina, joiden annosvahvuudet ovat 125 mg, 250 mg ja 500 mg ja jotka ovat kaupan eri kauppanimillä Exjade-valmisteen geneerisinä vaihtoehtoina. Kalvopäällysteisten Exjade-tablettien ja dispergoituvien deferasioksitablettien erilaisesta farmakokineettisestä profiilista

johtuen tarvittava kalvopäällysteisten tablettien annos on 30 % pienempi kuin dispergoituvien tablettien suositeltu annos.

Kalvopäällysteisten Exjade-tablettien ja dispergoituvien deferasioksitablettien vastaavat annokset on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen:

	Exjade kalvo- päällysteiset tabletit	Dispergoituvat deferasioksitabletit
Aloituseros	14 mg/kg/vrk	20 mg/kg/vrk
Vaihtoehtoiset aloituserokset	7 mg/kg/vrk 21 mg/kg/vrk	10 mg/kg/vrk 30 mg/kg/vrk
Annoksen muuttaminen	3,5–7 mg/kg/vrk	5–10 mg/kg/vrk
Enimmäiseros	28 mg/kg/vrk	40 mg/kg/vrk

NTDT (verensiirroista riippumaton talassemia):

	Exjade kalvo- päällysteiset tabletit	Dispergoituvat deferasioksitabletit
Aloituseros	7 mg/kg/vrk	10 mg/kg/vrk
Annoksen muuttaminen	3,5–7 mg/kg/vrk	5–10 mg/kg/vrk
Enimmäiseros	14 mg/kg/vrk	20 mg/kg/vrk

Exjade kalvopäällysteiset tabletit

Vahvuudet:
90 mg,
180 mg,
360 mg
(soikeat,
siniset tabletit)

Voidaan ottaa tyhjiin mahaan tai kevyen aterian yhteydessä.
Tabletit voidaan niellä kokonaisena veden kanssa.
Jos potilas ei pysty nielemään tabletteja kokonaisena, Exjade kalvopäällysteiset tabletit voidaan murskata ja antaa ripoteltuna pehmeään ruokaan (esim. jogurtti tai omenasose).

Ei sisällä laktoosia



90 mg



180 mg



360 mg

Kuvan tablettien koot eivät vastaa todellisia kokoja.

Exjade® kalvopäällysteisten tablettien annostelu potilaille, joilla on verensiirroista johtuva raudan krooninen liikavarastoituminen

- Suositeltu aloitusannos: 14 mg/kg/vrk¹
- Yli 28 mg/kg vuorokausiannoksia ei suositella¹
- Potilasta on seurattava säännöllisesti¹

Exjade (deferasiroksi) kalvopäällysteisten tablettien aloitusannos ja annoksen muuttaminen potilaille, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista¹

ALOITA hoito.	SUURENNA ANNOSTA* tarvittaessa hoitotavoitteen saavuttamiseksi. ^a	PIENENNÄ ANNOSTA liiallisen kelaation välttämiseksi.	KESKEYTYS Harkitse hoidon keskeyttämistä, kun tavoite on saavutettu.
14 mg/kg/vrk (suositeltu aloitusannos) potilas on saanut noin 20 punasoluyksikköä (-100 ml/kg) tai seerumin ferritiini >1000 µg/l	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan	Annosta pienennetään 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan, kun seerumin ferritiini on 500–1000 µg/l, tarkkaillaan tiiviisti maksan ja munuaisten toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta	Seerumin ferritiini jatkuvasti < 500 µg/l
7mg/kg/vrk potilas on saanut < 7 ml/kg/kk punasoluja (-< 2 yksikköä/kk aikuiselle)	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan	—————	
21 mg/kg/vrk potilas on saanut > 14 ml/kg/kk punasoluja (-> 4 yksikköä/kk aikuiselle)	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan Harkitse vaihtoehtoisia hoitoja, jos tyydyttävää hoitotulosta ei saavuteta annoksella > 28 mg/kg/vrk	Annosta pienennetään 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan, kun seerumin ferritiini on jatkuvasti < 2500 µg/l ja pienenee ajan mittaan, tarkkaillaan tiiviisti maksan ja munuaisten toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta	
Potilaat, joiden tila pysyy jo hyvin hallinnassa deferoksamiinilla Harkittava Exjade kalvopäällysteisten tablettien aloitusannosta, jonka suuruus on numeerisesti yksi kolmasosa deferoksamiiniannoksesta	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan, jos annos on < 14 mg/kg/vrk eikä riittävää tehoa saavuteta	Annosta pienennetään 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan, kun seerumin ferritiini on jatkuvasti < 2500 µg/l ja pienenee ajan mittaan, tarkkaillaan tiiviisti maksan ja munuaisten toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta	

^a Annoksen suurentamista pitää harkita vain, jos potilas sietää lääkevalmistetta hyvin.

Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen lapsilla¹

- **2–17-vuotiailla lapsilla**, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, annossuositukset ovat samat kuin aikuisillakin.
- On suositeltavaa tarkkailla seerumin ferritiinipitoisuutta kuukausittain potilaan vasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi.

- Lapsipotilaiden painon muuttuminen ajan myötä on otettava huomioon annosta laskettaessa.
- **Älätään 2–5-vuotiailla lapsilla**, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, altistus on pienempi kuin aikuisilla. Tässä ikäryhmässä saatetaan siis tarvita suurempia annoksia kuin aikuisilla. Aloitusannoksen tulee kuitenkin olla sama kuin aikuisilla, minkä jälkeen annos titrataan yksilöllisesti.

Exjade® kalvopäällysteisten tablettien annostelu potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia (NTDT)

- Suositeltu aloitusannos: 7 mg/kg/vrk¹
- Yli 14 mg/kg vuorokausiannoksia ei suositella¹
- Verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastaville potilaille suositellaan vain yhtä Exjade-hoitojaksoa¹
- Potilasta on seurattava säännöllisesti¹

Exjade (deferasiroksi) kalvopäällysteisten tablettien aloitusannos ja annoksen muuttaminen potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia¹

ALOITA hoito. ^a	SUURENNA ANNOSTA tarvittaessa hoitotavoitteen saavuttamiseksi. ^{a,b}	PIENENNÄ ANNOSTA liiallisen kelaation välttämiseksi.	LOPETA hoito, kun tavoite on saavutettu.
7 mg/kg/vrk	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan	Annos pienennetään tasolle enintään 7 mg/kg/vrk, tarkkaillaan tiiviisti maksan ja munuaisten toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta	Käytettävissä ei ole tietoja sellaisten verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastavien potilaiden uusintahoidoista, joiden elimistöön kertyy tyydyttävän rautapitoisuuden saavuttamisen jälkeen uudelleen rautaa, eikä uusintahoitoa tämän vuoksi voida suositella
Maksan rautapitoisuus \geq 5 mg kuivapainogrammaa kohti TAI seerumin ferritiinipitoisuus jatkuvasti $>$ 800 μ g/l	Maksan rautapitoisuus \geq 7 mg kuivapainogrammaa kohti TAI seerumin ferritiinipitoisuus jatkuvasti $>$ 2 000 μ g/l	Maksan rautapitoisuus $<$ 7 mg kuivapainogrammaa kohti TAI seerumin ferritiinipitoisuus jatkuvasti \leq 2 000 μ g/l	TAVOITE Maksan rautapitoisuus $<$ 3 mg kuivapainogrammaa kohti TAI seerumin ferritiinipitoisuus jatkuvasti $<$ 300 μ g/l

^a Yli 14 mg/kg vuorokausiannoksia ei suositella potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia. Potilailla, joiden maksan rautapitoisuutta ei ole mitattu ja seerumin ferritiini on \leq 2 000 μ g/l, annos ei saa olla yli 7 mg/kg/vrk.

^b Annoksen suurentamista pitää harkita vain, jos potilas sietää lääkevalmistetta hyvin.

Verensiirroista riippumaton talassemia lapsilla¹

Lapsipotilaiden annos ei saa olla yli 7 mg/kg/vrk. Liiallisen kelaation välttämiseksi maksan rautapitoisuuksia seurataan 3 kk välein, kun seerumin ferritiinipitoisuus on \leq 800 μ g/l.¹

VAROITUS: Verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastavien lapsipotilaiden hoidosta on hyvin rajallisesti tietoa. Pediatrien potilaiden deferasiroksihoito edellyttääkin tiivistä seuranta- ja haittavaikutusten toteamiseksi ja rautakuorman seuraamiseksi.

Verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastaville potilaille suositellaan yhtä Exjade-hoitojaksoa. Jos verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastavan lapsen rautakuorma on erityisen suuri, ennen deferasiroksihoidon aloittamista on tiedostettava, että näiden potilaiden pitkäaikaisaltistuksen seurauksia ei toistaiseksi tunneta.¹

Deferasiroksihoidon keskeyttäminen tai lopettaminen ¹

Huomioon otettavat seikat	Hoidon keskeyttämistä edellyttävät tilanteet
Seerumin ferritiinipitoisuus	Jatkuvasti < 500 µg/l (verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista sairastavilla) tai < 300 µg/l (verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastavilla). Hoito on aloitettava uudelleen, kun todetaan kliinisiä merkkejä kroonisesta raudankertymätilasta.
Seerumin kreatiiniini/kreatiiniinipuhdistuma	Aikuiset ja lapset: annoksen pienentämisen jälkeen arvo pysyy > 33 % lähtöarvoa suurempana ja/tai kreatiiniinipuhdistuma on alle viitealueen alarajan (90 ml/min). Hoito voidaan aloittaa uudestaan riippuen potilaan yksilöllisestä kliinisestä tilanteesta. Potilas on myös ohjattava nefrologin vastaanotolle ja biopsiaa on harkittava.
Proteinuria	Harkitse hoidon keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä. Pitkittynyt poikkeavuus. Potilas on myös ohjattava nefrologin vastaanotolle ja biopsiaa on harkittava.
Munuaistubulusten toiminnan markerit	Harkitse hoidon keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä. Poikkeavat tubulustoiminnan markeriarvot ja/tai jos kliinisesti aiheellista (myös annoksen pienentämistä on harkittava). Potilas on myös ohjattava nefrologin vastaanotolle ja biopsiaa on harkittava, jos poikkeavuuksia esiintyy jatkuvasti.
Seerumin transaminaasiarvot (ALAT ja ASAT)	Pitkittynyt ja etenevä maksaentsyymiarvojen kohoaminen, mikä ei voi johtua muista syistä. Kun maksan toimintakokeissa havaittujen poikkeavuuksien syy on selvitetty tai arvot ovat palautuneet normaaleiksi, voidaan harkita hoidon varovaista aloittamista uudelleen pienemmillä annoksilla.
Metabolinen asidoosi	Metabolisen asidoosin kehittyminen
Näkö ja kuulo	Häiriöt hoidon aikana (harkittava myös annoksen pienentämistä)
Selittämätön sytopenia	Selittämättömän sytopenian kehittyminen
Huomioon otettavat seikat	Hoidon lopettamista edellyttävät tilanteet
Stevens–Johnsonin oireyhtymä, TEN tai muu vaikea ihoreaktio (esim. DRESS)	Jos reaktiota epäillään: hoito on lopetettava heti eikä sitä saa aloittaa uudelleen.
Yliherkkyysoireyhtymät (mm. anafylaktiset reaktiot ja angioedeema)	Jos reaktio kehittyy: hoito on lopetettava ja aloitettava asianmukaiset lääketieteelliset hoitotoimet. Anafylaktisen sokin riskin vuoksi hoitoa ei pidä aloittaa uudestaan, jos potilaalle on kehittynyt yliherkkyysoireyhtymä.

DRESS, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio; TEN, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Potilaiden seurantasuosituksukset ennen deferasiroksihoitoa ja hoidon aikana¹

	Lähtötilanne	Ensimmäisen Exjade-hoitokuukauden aikana tai annoksen muuttamisen jälkeen	Kuukausittain	3 kk välein	Vuosittain
Seerumin ferritiinipitoisuus	✓		✓		
Maksan rautapitoisuus ^a	✓			✓ (vain, jos lapsipotilaan seerumin ferritiinipitoisuus on ≤ 800 µg/l)	
Seerumin kreatiniinipitoisuus	2x	Viikoittain (tutkittava viikoittain myös ensimmäisen kuukauden aikana annoksen muuttamisen jälkeen)	✓		
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C-pitoisuus	✓	Viikoittain (tutkittava viikoittain myös ensimmäisen kuukauden aikana annoksen muuttamisen jälkeen)	✓		
Proteinuria	✓		✓		
Seerumin transaminaasit, bilirubiini ja alkalinen fosfataasi	✓	2 viikon välein	✓		
Paino ja pituus	✓				✓ (lapsipotilailla)
Kuulon ja näön tutkimus (myös silmänpohjan tähytys)	✓				✓
Sukupuolinen kehitys (lapsipotilailla)	✓				✓

^aPotilaat, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia (NTDT): Mittaa raudan liikavarastoituminen (LIC-arvo). Verensiirroista riippumatonta talassemiä sairastavilla potilailla LIC on suositeltava menetelmä raudan liikavarastoitumisen määrittämiseen ja sitä tulisi käyttää, jos se on käytettävissä. Kelaatiohoidon aikana on kaikilla potilailla noudatettava varovaisuutta liiallisen kelaation välttämiseksi.

Potilaiden seurantasuosituks¹ ennen deferasiroksihoitoa ja hoidon aikana¹ (jatkuu)

Seerumin kreatiniinipitoisuus, kreatiniinipuhdistuma, plasman kystatiini C-pitoisuus, proteinuria, seerumin ferritiinipitoisuus, maksan transaminaasiarvot, bilirubiinipitoisuus ja alkalisen fosfataasin pitoisuus tulee kirjata ja arvioida säännöllisesti trendien muutosten varalta. Tulokset on myös merkittävä sairaskertomukseen. Kaikkien testien kohdalla on kirjattava myös hoitoa edeltänyt lähtötasoarvo.

Munuaisturvallisuus

Kliinisten tutkimusten löydökset

Kliinisissä tutkimuksissa mitatut parametrit¹

Exjade-valmisteeseen (deferasiroksi) kliinisiin tutkimuksiin otettiin vain potilaita, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus oli iän ja sukupuolen mukaisella normaali-alueella. Seerumin kreatiniinipitoisuuden potilaskohtaiseksi lähtöarvoksi katsottiin kahden (joillakin potilailla kolmen) hoitoa edeltävän mittauksen keskiarvo. Näiden 2–3 hoitoa edeltävän mittauksen variaatiokerroin oli kunkin potilaan kohdalla noin 10 %.² Tästä syystä on suositeltavaa määrittää seerumin kreatiniinipitoisuudet kahdesti ennen Exjade-hoidon aloittamista. Hoidon aikana seerumin kreatiniinipitoisuuksia seurattiin kerran kuukaudessa. Tarvittaessa annosta muutettiin seerumin kreatiniinipitoisuuden suurentuessa jäljempänä kuvattavalla tavalla.

Yksivuotisten päätutkimusten tulokset¹

Kliinisissä tutkimuksissa noin 36 %:lla potilaista esiintyi seerumin kreatiniinipitoisuuksien suurenemista > 33 % vähintään 2 perättäisellä mittauskerralla, ja arvot suurensivat joskus normaaliarvojen ylärajaa suuremmaksi.

Suureneminen oli annosriippuvaista. Noin kahdella kolmanneksella potilaista, joiden seerumin kreatiniinipitoisuus suureni, pitoisuus pieneni ilman annosmuutosta alle 33 prosenttiin lähtöarvosta. Viimeisellä kolmanneksella potilaista seerumin kreatiniinipitoisuuden suureneminen ei aina reagoanut annoksen pienentämiseen eikä hoidon keskeyttämiseen. Joissakin tapauksissa annoksen pienentämisen jälkeen on nähty vain seerumin kreatiniinipitoisuuden stabiloituminen.

Seerumin kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinipuhdistuman seuranta¹

On suositeltavaa määrittää seerumin kreatiniinipitoisuus kahdesti ennen hoidon aloittamista. **Seerumin kreatiniinipitoisuutta, kreatiniinipuhdistumaa** (arvioituna aikuisilla Cockcroft–Gaultin kaavalla tai MDRD-kaavalla [Modification of Diet in Renal Disease] ja lapsilla Schwartzin kaavalla) ja/tai plasman kystatiini C-pitoisuuksia **tulee seurata ennen hoitoa, kerran viikossa ensimmäisen kuukauden ajan deferasiroksihoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen (mukaan lukien lääkemuodon vaihtaminen) jälkeen ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa.**

Kreatiniinipuhdistuman arviointimenetelmät

Seuraavassa esitetään lyhyt yhteenveto kreatiniinipuhdistuman arviointimenetelmistä aikuisilla ja lapsilla, joille määrätään Exjade-hoitoa.¹

Aikuiset

Arviointimenetelmän valittuasi, käytä jatkossa aina samaa menetelmää.

Cockcroft–Gaultin kaava²

Cockcroft–Gaultin kaavassa kreatiniinipuhdistuma arvioidaan kreatiniinimittausten ja potilaan painon perusteella.

Kaavassa kreatiniinipuhdistuman yksikkö on ml/min.

$$\text{Kreatiniinipuhdistuma} = \frac{(140 - \text{ikä}) \times \text{paino (kg)}}{72^a \times \text{seerumin kreatiniini (mg/100 ml)}}$$

Naispotilailla kreatiniinipuhdistuma kerrotaan luvulla 0,85.

CKD-EPI-yhtälö^{3,4}

Yleinen käytäntö ja kansanterveydellinen näkökulma suosii CKD-EPI-yhtälön käyttämistä Pohjois-Amerikassa, Euroopassa ja Australiassa. Sitä suositellaan käytettäväksi myös vertailuyhtälönä muualla maailmassa.

Glomerulusten suodatusnopeus (GFR) = $141 \times \min(\text{S-Krea}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{S-Krea}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{ikä}} \times 1,018$ [naisilla] $\times 1,159$ [tummaihoisilla], kun S-Krea on seerumin kreatiniinipitoisuus, κ on naisilla 0,7 ja miehillä 0,9, α on naisilla $-0,329$ ja miehillä $-0,41$, min = S-Krea/ κ tai 1 (pienempi valitaan) ja max = S-Krea/ κ tai 1 (suurempi valitaan).

Lapset

Schwartzin kaava⁵

$$\text{Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)} = \frac{\text{vakio}^b \times \text{pituus (cm)}}{\text{seerumin kreatiniini (mg/100 ml)}}$$

S-kreatiniini mitataan Jaffen menetelmällä.

CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^aJos seerumin kreatiniinipitoisuuden yksikkö on mmol/l eikä mg/dl, vakion on oltava 815 eikä 72.

^bVakio on lapsilla ja nuorilla tytöillä 0,55 ja nuorilla pojilla 0,70.

Munuaisturvallisuus (jatkuu)

Munuaisseuranta ja toimenpiteet¹

Exjade (deferasiroksi) kalvopäälysteiset tabletit: Annosta pienennetään 7 mg/kg/vrk, jos seerumin kreatiniinipitoisuus kohoaa.

- Aikuiset: seerumin kreatiniinipitoisuus > 33 % lähtöarvoa suurempi ja kreatiniinipuhdistuma alle viitealueen alarajan (90 ml/min) kahdella peräkkäisellä käynnillä, eikä sitä voi lukea muista syistä johtuvaksi.
- Lapset: seerumin kreatiniinipitoisuus joko yli iänmukaisen viitealueen ylärajan ja/tai kreatiniinipuhdistuma alle viitealueen alarajan (< 90 ml/min) kahdella peräkkäisellä käynnillä, eikä sitä voi lukea muista syistä johtuvaksi.

Hoito on keskeytettävä annoksen pienentämisen jälkeen, jos

- seerumin kreatiniinipitoisuus pysyy > 33 % lähtöarvoa suurempana ja/tai
- kreatiniinipuhdistuma on alle viitealueen alarajan (< 90 ml/min)

Munuaistiehyiden toiminnan seuranta

- Proteinuria (koe suoritettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain)
- Glukosuria ei-diabeetikoilla ja alhainen seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitaso sekä fosfaatin ja aminohappojen erittyminen virtsaan (seurataan tarpeen mukaan).
- Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos todetaan muutoksia munuaistubulusten toimintaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksissa ja/tai jos annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen on kliinisesti perusteltua.

- Munuaisten tubulopatiaa on raportoitu pääasiassa beeta-talasseemiaa sairastavilla deferasiroksihoitoa saaneilla lapsilla ja nuorilla.

Potilas on ohjattava nefrologin vastaanotolle ja **munuaisbiopsiaa** on harkittava

- kun annoksen pienentämisestä tai hoidon keskeyttämisestä huolimatta seerumin kreatiniinipitoisuus on merkittävästi koholla ja jos on havaittu jokin toinen poikkeavuus (esim. proteinuria, Fanconin oireyhtymän merkkejä).

Komplikaatoriski voi olla suurempi, jos potilaalla on entuudestaan munuaissairaus tai hän käyttää munuaistoimintaa lamaavia lääkevalmisteita. Asianmukaisesta nesteytyksestä on huolehdittava, jos potilaalla on ripulia tai oksentelua.

Pediatriisilla talasseemiaa sairastavilla potilailla saattaa olla suurempi renaalisen tubulopatian riski (erityisesti metabolinen asidoosi).

On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ajoissa ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia Exjade-hoidon aikana, erityisesti lapsilla.

Maksaturvallisuus

Maksatoiminnan arviointi¹

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on havaittu maksa-arvojen suurenemista.

- Valmisteen markkinoille tulon jälkeen deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan.
- Useimmissa maksan vajaatoimintatapauksissa potilailla oli merkittäviä oheissairauksia kuten aiempi maksakirroosi.
- Mahdollisuutta, että deferasiroksi on vaikuttanut tilanteeseen tai pahentanut sitä, ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Maksatoimintaa on seurattava ennen lääkkeen määräämistä, kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen kuukauden välein.

- Hoito on keskeytettävä, jos havaitaan maksaentsyymiarvojen pitkittyneitä ja etenevää kohoamista, mikä ei voi johtua muista syistä.

Suosituksset maksan vajaatoimintapotilailla¹

Deferasiroksihoitoa ei suositella, jos potilaalla on entuudestaan vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

Potilaat, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B):

- Annosta on pienennettävä huomattavasti ja suurennettava tämän jälkeen asteittain enintään 50 prosentin tasolle. Näiden potilaiden deferasiroksihoidossa on noudatettava varovaisuutta.
- Kaikkien potilaiden maksan toimintaa tulee seurata ennen hoitoa, kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden ajan ja tämän jälkeen kuukausittain.

Enintään 5 kertaa viitealueen ylärajan suuruiset maksan transaminaasiarvot eivät vaikuttaneet deferasiroksin farmakokinetiikkaan.

On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ajoissa ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyy selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia Exjade-hoidon aikana, erityisesti lapsilla.

VIITTEET

1. EXJADE-valmisteyhteenveto.
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.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan myyntiluvan haltijalle:
Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo
puh. 010 6133 200
www.novartis.fi

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan kansallisen
ilmoitusjärjestelmän kautta:
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA
www.fimea.fi

Exjade-valmisteyhteenvedo on ladattavissa
Euroopan lääkeviraston sivuilta:
www.ema.europa.eu/ema

Kysyttävää Novartiksen valmisteesta?

Novartis Lääkeinformaatiopalvelu
puh. 010 6133 210
medinfo.nordics@novartis.com