

Viktig information att komma ihåg när du behandlar med **Deferasirox Accord**

För fullständig information, se produktresuméen som finns publicerad på www.fass.se

Indikationer

Kroniskt ökad järninlagring

Deferasirox är indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad) till patienter med betatalassemi major från 6 års ålder och äldre.

Deferasirox är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring när deferoxaminbehandling är kontraindicerad eller otillräcklig hos följande patientgrupper:

- Pediatriska patienter i åldern 2-5 år med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av frekventa blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat ≥ 7 ml/kg/månad).
- Vuxna och pediatriska patienter från 2 års ålder och äldre med betatalassemi major med ökad järninlagring orsakad av blodtransfusioner (erytrocytkoncentrat < 7 ml/kg/månad).
- Vuxna och pediatriska patienter från 2 års ålder och äldre med övriga former av anemier.

Icke transfusionsberoende talassemi

Deferasirox är också indicerat för behandling av kroniskt ökad järninlagring som kräver kelatbehandling när behandling med deferoxamin är kontraindicerad eller otillräcklig hos patienter från 10 års ålder och äldre med icke transfusionsberoende talassemi.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något av hjälpämnen.
- Kombination med andra järnkelatkomplexbildare då säkerheten för sådana kombinationer inte har fastställts.
- Patienter med skattat kreatininclearance < 60 ml/min.
 - Deferasirox har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och är kontraindicerat för patienter med skattat kreatininclearance på < 60 ml/min.

Inleda behandling med Deferasirox Accord

Innan behandlingen startar

Undersökningar före behandlingsstart	
Undersökning	Före behandlingsstart
S-Ferritin	✓
LIC – endast för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)	✓
S-Kreatinin	× 2
Kreatininclearance och/eller plasma-cystatin C	✓
Proteinuri	✓
Serumtransaminas (ALAT och ASAT)	✓
Bilirubin	✓
Alkaliskt fosfatas	✓
Hörselundersökning	✓
Synundersökning	✓
Vikt och längd	✓
Könsmognad (barn)	✓
Genomgång av all samtidig medicinering för att undvika interaktioner	Regelbundet samt vid ändringar i dosering och/eller behandling

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; LIC = järnkonzentration i levern.
Försiktighet bör iaktas för alla patienter under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering.

Beredning och administreringssätt

Deferasirox Accord finns som filmdragerade tabletter som är tillgängliga i tre styrkor:

- 90 mg
- 180 mg
- 360 mg

Deferasirox kan tas på fastande mage eller med en lätt måltid.

Deferasirox ska sväljas hela med lite vatten. För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan de

filmdragerade tabletterna krossas och administreras genom att strös på mjuk mat (t.ex. yoghurt eller äppelmos). Dosen bör tas omedelbart och fullständigt och inte sparas för framtida bruk.

Deferasirox Accord finns endast tillgänglig som filmdragerade tabletter, dock kan andra formuleringar finnas tillgänglig.

- Om du byter från en annan formulering av deferasirox till filmdragerade tabletter kan en dosjustering krävas.
- För att undvika fel måste ordinationen av deferasirox ange tabletttyp, ordinerad dos i mg/kg/dag, samt beräknad dos per dag.
- Produktresuméen om hur deferasirox ska användas ska följas. Den innehåller viktig information om läkemedlets användning.

Dosering av Deferasirox Accord filmdragerade tabletter för patienter med kronisk järninlagring orsakad av blodtransfusioner

- Rekommenderad startdos: 14 mg/kg kroppsvikt per dag.
- Doser > 28 mg/kg/dag rekommenderas inte.
- Följ patienten regelbundet för korrekt behandling.

Startdos och dosjustering av Deferasirox Accord filmdragerade tabletter för patienter med transfusionsberoende järnöverskott			
INITIERA behandlingen	UPPTITRERA vid behov för att nå målvärdet för S-Ferritin ^a	NEDTITRERA för att undvika överkelatering	AVBRYT Överväg behandlingsavbrott vid S-Ferritin varaktigt < 500 µg/l
14 mg/kg kroppsvikt per dag (rekommenderad startdos) ~ 20 enheter (~ 100 ml/kg) erytrocytkoncentrat eller S-Ferritin > 1000 µg/l.	Öka i steg om 3,5 – 7 mg/kg/dag.	Minska dosen i steg om 3,5 – 7 mg/kg/dag vid S-Ferritin 500 – 1000 µg/l eller monitorera njur- och leverstatus samt S-Ferritin noggrant.	S-Ferritin konsekvent < 500 µg/l
7 mg/kg kroppsvikt per dag < 7 ml/kg/månad av erytrocytkoncentrat (~ < 2 enheter/månad för en vuxen).	Öka i steg om 3,5 – 7 mg/kg/dag.		
21 mg/kg kroppsvikt per dag > 14 ml/kg/månad av erytrocytkoncentrat (~ > 4 enheter/månad för en vuxen).	Öka i steg om 3,5 – 7 mg/kg/dag. Överväg alternativa behandlingsalternativ om ingen tillfredsställande kontroll uppnås vid doser > 28 mg/kg/dag.	Minska dosen i steg om 3,5 – 7 mg/kg/dag när S-Ferritin varaktigt < 2500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid eller monitorera njur- och leverstatus samt S-Ferritin noggrant.	
Patienter som redan är välkontrollerade på behandling med deferoxamin En startdos av Deferasirox Accord filmdragerade tabletter som numeriskt är en tredjedel av deferoxamindosen kan övervägas.	Öka i steg om 3,5 – 7 mg/kg/dag om dosen är < 14 mg/kg kroppsvikt per dag och tillräcklig effekt inte erhålls.	Minska dosen i steg om 3,5 – 7 mg/kg/dag när S-Ferritin varaktigt < 2500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid eller monitorera njur- och leverstatus samt S-Ferritin noggrant.	

^a Dosökning bör dessutom endast övervägas om patienten tolererar läkemedlet väl.

Pediatrika patienter med järninlagring orsakad av blodtransfusioner

- Dosrekommendationerna för barn i åldern 2-17 år med transfusionsorsakad järninlagring är desamma som för vuxna patienter.
- Månatlig kontroll av S-Ferritin rekommenderas för bedömning av patientens behandlingssvar och för att minimera risken för överkelatering.
- Vid beräkning av dosen måste hänsyn tas till barnets viktförändring över tid.
- Hos barn i åldern 2-5 år med transfusionsorsakad järninlagring är exponeringen lägre än hos vuxna. Dessa barn kan därför behöva högre doser än vad vuxna patienter kräver. Dock ska den initiala dosen vara densamma som för vuxna och individuell titrering följer senare.

Dosering av Deferasirox Accord filmdragerade tabletter för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)

- Rekommenderad startdos: 7 mg/kg kroppsvikt per dag.
- Doser > 14 mg/kg/dag rekommenderas inte.
- Till patienter med NTDT rekommenderas endast en behandlingsomgång med Deferasirox Accord.
- Följ patienten regelbundet för korrekt behandling.

Startdos och dosjustering av Deferasirox Accord filmdragerade tabletter för patienter med icke transfusionsberoende talassemi			
INITIERA behandlingen ^a	UPPTITRERA vid behov för att nå målvärdet för S-Ferritin ^{a,b}	NEDTITRERA för att undvika överkelatering	AVSLUTA behandlingen när målvärdet för S-Ferritin har uppnåtts
7 mg/kg/dag	Öka i steg om 3,5 – 7 mg/kg/dag.	Minska dosen till ≤ 7 mg/kg/dag eller monitorera njur- och leverstatus samt S-Ferritin noggrant	Det finns inga tillgängliga data om förnyad behandling av patienter som ackumulerar järn på nytt efter att ha uppnått en tillfredställande nivå av kroppsjärn, därför kan inte förnyad behandling rekommenderas.
LIC ≥ 5 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent > 800 µg/l	LIC ≥ 7 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent > 2000 µg/l	LIC < 7 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent ≤ 2000 µg/l	MÅL LIC < 3 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent < 300 µg/l

LIC = järnkonzentration i levern.

^a Doser över 14 mg/kg/dag rekommenderas inte till patienter med NTDT. För patienter vars LIC inte har analyserats och S-Ferritin är ≤ 2000 µg/l ska doseringen inte överstiga 7 mg/kg.

^b Dosökning bör dessutom endast övervägas om patienten tolererar läkemedlet väl.

Pediatrika NTDT-Patienter

Hos barn ska doseringen inte överstiga 7 mg/kg/dag. LIC ska kontrolleras var tredje månad om S-Ferritin är ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ för att undvika överkatering.

WARNING! Data hos barn med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT) är mycket begränsad. Som en konsekvens av detta bör deferasirox-behandling kontrolleras ofta för att möjliggöra upptäckt av biverkningar och för att följa järnbelastningen. En behandlingsomgång föreslås för patienter med NTDT. Utöver detta bör läkaren vara medveten om att konsekvenserna av en långtidsexponering av deferasirox hos barn med icke transfusionsberoende talassemi och kraftigt ökad järninlagring för närvarande inte är kända.

Överväg behandlingsuppehåll eller utsättande av behandling med deferasirox i följande situationer

Faktor	Förutsättningar för behandlingsuppehåll eller utsättande av behandling
S-Ferritin	Konstant < 500 $\mu\text{g/l}$ vid transfusionsorsakat järnöverskott eller < 300 $\mu\text{g/l}$ vid NTDT (vid NTDT rekommenderas inte återbehandling).
Serumkreatinin / Kreatininclearance	Vuxna och barn: När S-Kreatinin efter dosreduktion ligger kvar på mer än 33 % över baslinjen och/eller Kreatininclearance under nedre normalgränsen (90 ml/min) – remittera även patienten till njurspecialist och överväg biopsi.
Proteinuri	Kvarstående abnormalitet – remittera även patienten till njurspecialist och överväg biopsi. Överväg även dosreduktion.
Njurtubulimarkörer	Onormala nivåer av njurtubulimarkörer och/eller på klinisk indikation – remittera även patienten till njurspecialist och överväg biopsi. Överväg även dosreduktion.
Leverenzym (serumtransaminaser)	Kvarstående och progressiv ökning av leverenzym.
Metabol acidosis	Utveckling av metabol acidosis.
SJS, TEN, DRESS eller annan allvarlig hudreaktion (SCAR)	Vid misstänkt allvarlig hudreaktion (SCAR). Avbryt behandlingen omedelbart och sätt inte in den igen.
Överkänslighetsreaktioner (t.ex. anafylaxi, angioödem)	Vid reaktion. Avbryt behandlingen och sätt in lämplig medicinsk åtgärd. På grund av risken för anafylaktisk chock ska behandlingen inte sättas in igen om patienten haft en överkänslighetsreaktion.

Syn och hörsel	Vid syn- och hörselstörningar under behandlingen. Överväg även dosreduktion.
Oförklarad cytopeni	Utveckling av oförklarad cytopeni.

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; DRESS = läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom; LLN = nedre normalgräns; SCAR = allvarlig hudreaktion; SJS = Stevens-Johnson syndrom; TEN = toxisk epidermal nekrolys.

Rekommenderade provtagningar och kontroller före och under behandling med Deferasirox Accord

	Före behandlings- start	- Första månaden efter behandlings- start - Efter dosändring	Varje månad	Var tredje månad	Varje år
S-Ferritin	✓		✓		
LIC – endast för patienter med icke-transfusionsberoende talassemi (NTDT)	✓			✓ för barn med S-Ferritin ≤ 800 µg/l	
S-Kreatinin	× 2	Varje vecka	✓		
Kreatininclearance och/eller plasma-cystatin C	✓	Varje vecka	✓		
Proteinuri	✓		✓		
Leverfunktion (serumtransaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas)	✓	Varannan vecka	✓		
Vikt och längd	✓				✓ barn och ungdomar
Hörsel- och syntest (med funduskopi)	✓				✓
Könsmognad (barn)	✓				✓
Genomgång av all samtidig medicinering för att undvika interaktioner	Regelbundet samt vid ändring i dosering och/eller behandling				

Försiktighet bör iakttagas för alla patienter under behandling för att minimera risken för överkaterering.

Testresultaten för S-Kreatinin, Kreatininclearance, plasma-cystatin C, Proteinuri, S-Ferritin, serumtransaminaser, bilirubin och alkaliskt fosfatas skall sparas och bedömas regelbundet för att kunna se trender. Resultaten ska också noteras i patientjournalen, med baslinjevärden för alla testerna.

Renal säkerhetsprofil

Deferasirox har enbart studerats hos patienter med serumkreatininvärden vars baslinje ligger inom det ålders- och könsrelaterade normalområdet.

Under kliniska studier höjdes serumkreatinin med >33 % vid ≥ 2 på varandra tagna tillfällen, ibland över den övre gränsen för normalvärdet hos ca 36 % av patienterna. Detta var dosberoende. Hos ca 2/3 av patienterna där serumkreatinivärdena höjdes återgick dessa till under 33 %-nivån utan dosjustering. Den återstående tredjedelen med förhöjda serumkreatininvärden svarade inte alltid vid dossänkning eller vid utsättande av läkemedlet. I vissa fall observerades endast en stabilisering av serumkreatinivärdena efter dossänkning.

Monitorering av serumkreatinin och kreatininclearance

Innan behandlingen inleds rekommenderas två provtagningar för kontroll av serumkreatinin. Serumkreatinin, kreatinin clearance (beräknat med Cockcroft-Gault- eller MDRD-formeln hos vuxna och med Schwartz-formeln hos barn) och/eller plasmacystatin C-nivåer ska kontrolleras före behandlingen, varje vecka under den första behandlingsmånaden eller efter ändring av deferasirox-behandlingen, och därefter varje månad.

Metoder för bestämning av kreatininclearance

Nedan ges en kort översikt över metoderna för bestämning av kreatininclearance hos vuxna och barn vid förskrivning av deferasirox.

Vuxna

Efter val av metod bör man hålla sig till denna vid alla undersökningar.

- **Cockcroft-Gault-formeln**

Cockcroft-Gault-formeln använder kreatininvärden och patientens vikt för beräkning av kreatininclearance.

Kreatininclearance anges i ml/min

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{ålder}) \times \text{vikt (kg)}}{72^a \times \text{serumkreatinin (mg/100ml)}}$$

För kvinnor
multipliceras
kreatininclearance
med 0,85

- **CKD-EPI-ekvationen**

Som generell praxis och ur folkhälsoperspektiv använder man helst CKP-EPI-ekvationen i Nordamerika, Europa och Australien, som en jämförelse med nya ekvationer på alla dessa platser.

Glomerulär filtrationshastighet (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^a \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{ålder}} \times 1,018$ [för kvinnor] $\times 1,159$ [för mörkhyade], där Scr står för serumkreatinin, κ är 0,7 för kvinnor och 0,9 för män, a är -0,329 för kvinnor och -0,411 för män, min står för det lägsta värdet av Scr/ κ eller 1, och max står för det högsta värdet av Scr/ κ eller 1.

Barn

- **Schwarts-formel**

$$\text{Kreatininclearance (ml/min)} = \frac{\text{konstant}^b \times \text{längd (cm)}}{\text{serumkreatinin (mg/dl)}}$$

S-Kreatinin ska
mätas enligt
Jaffe-metod.

^aOm S-Kreatinin anges i mmol/l istället för mg/dl ska konstanten vara 815 istället för 72.

^bKonstanten är 0,55 för barn och tonårsflickor, men 0,70 för tonårspojkar.

Kontroller och åtgärder avseende njurar

Deferasirox Accord filmdragerade tabletter: Sänk dosen med 7 mg/kg/dag, om serumkreatininvärdet ökar:

- **Hos vuxna:** > 33 % över baslinjevärdet och kreatininclearance är < LLN (90 ml/min) vid två besök i följd och som inte kan kopplas till annan orsak.
- **Hos barn:** Antingen till > ULN för barnets ålder, eller om kreatininclearance faller till < LLN (< 90 ml/min) vid två besök i följd och som inte kan kopplas till annan orsak

Avbryt behandlingen efter dosreduktion om:

- Serumkreatinin kvarstår på > 33 % över baslinjevärdet, och/eller
- CrCl < LLN (< 90 ml/min)

Njurens tubulära funktion: Kontroller och åtgärder

- Proteinuri (provtagning ska utföras innan behandling och därefter varje månad)
- Glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer av S-Kalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (kontrollera vid behov)
- Överväg dosreduktion eller behandlingsavbrott om avvikelser uppstår
- Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med betatalassemi som behandlats med deferasirox

Om det är kliniskt motiverat ska **funktionen hos njurtubuli** kontrolleras (t.ex. proteinuri, glykosuri hos patienter som inte är diabetiker, låga nivåer kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, samt fosfaturi och aminoaciduri)

- Överväg att sänka dosen eller avbryta behandlingen vid onormala värden
- Renal tubulopati har oftast rapporterats hos barn och ungdomar med betatalassemi som behandlas med deferasirox

Remittera patienten till njurspecialist och överväg **njurbiopsi**

- Om serumkreatinin är signifikant förhöjd och andra onormala värden uppmäts (t.ex. proteinuri, tecken på Fanconis syndrom) trots dosreducering eller behandlingsavbrott

Patienter med befintlig njursjukdom och patienter som behandlas med läkemedel som hämmar njurfunktionen kan löpa högre risk för komplikationer. Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som får diarré eller kräkningar.

Barn med talassemi kan ha ökad risk för att drabbas av renal tubulopati (särskilt metabolisk acidosis).

Ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande och mät ammoniaknivåer tidigt hos patienter, speciellt barn, som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under behandling med deferasirox.

Leversäkerhetsprofil

Bedömning av leverfunktionen

Förhöjda leverfunktionsvärden har förekommit hos patienter som behandlas med deferasirox

- Leversvikt, ibland med dödlig utgång, har rapporterats efter försäljningsgodkännandet hos patienter som behandlats med deferasirox
- De flesta rapporterna om leversvikt gällde patienter med betydande morbiditeter, t.ex. redan befintlig levercirros
- Man kan dock inte utesluta att deferasirox kan vara en bidragande eller försvårande faktor

Monitorera serumtransaminaser, bilirubin och alkaliska fosfater före behandlingen, varannan vecka under första behandlingsmånaden och därefter varje månad.

- Avbryt behandlingen vid kvarstående och progressiv ökning av serumtransaminaser

Rekommendationer vid nedsatt leverfunktion

Deferasirox rekommenderas inte till patienter som redan har en svår leversjukdom (Child-Pugh klass C).

För patienter med medelsvår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B)

- Dosen ska sänkas betydligt och därefter ökas upp till 50 % och deferasirox måste användas med försiktighet till dessa patienter
- Leverfunktionen ska kontrolleras hos alla patienter, varannan vecka under den första månaden och därefter en gång i månaden

Farmakokinetiken för deferasirox påverkades inte av levertransaminaser på upp till 5 gånger det övre normalvärdet.

Ta hyperammonemisk encefalopati i beaktande och mät ammoniaknivåer tidigt hos patienter, speciellt barn, som utvecklar förändringar i mental status utan uppenbar orsak under behandling med deferasirox.