

Viktig information när du som sjukvårdspersonal behandlar med Deferasirox Mylan (deferasiox)

Detta material har tagits fram av Viatris och är avsett för förskrivare av Deferasirox Mylan. Det ger detaljerad information om dosering och monitorering av patienter som behandlas med Deferasirox Mylan för att minimera viktiga biverkningar, inklusive felmedicinering under behandlingen. Om du har frågor om produkten kan du kontakta medicinsk information via telefonnummer +46 8 630 19 00 eller via email info.sweden@viatris.com. För ytterligare detaljer, se produktresumé på www.fass.se.

Indikationer

Kronisk järninlagring orsakad av blodtransfusioner

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

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

Icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)

Deferasirox Mylan 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 Mylan har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion och är kontraindicerat för patienter med skattat kreatininclearance på <60 ml/min.

För komplett säkerhetsinformation hänvisar vi er till produktresumé för Deferasirox Mylan.

Inleda behandling med deferasirox

Innan behandlingen startar

Undersökningar före behandlingsstart	
Undersökning	Före behandlingsstart
S-Ferritin	✓
LIC – endast för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT) ^a :	✓
S-Kreatinin	2x
Kreatininclearance och/eller plasmacystatin C	✓
Proteinuri	✓
Serumtransaminaser (ASAT och ALAT)	✓
Bilirubin	✓
Alkaliskt fosfatas	✓
Hörsel- och synundersökning (inklusive ögonbottenundersökning)	✓
Vikt och längd	✓
Könsmognad (barn och ungdomar)	✓
Genomgång av all samtidig medicinering för att undvika interaktioner	✓

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; LIC = järnkonzentration i levern.

^aFör icke-transfusionsberoende talassemipatienter (NTDT): Mät järnöverbelastning med LIC. För patienter med NTDT är LIC den föredragna metoden för bestämning av järnöverbelastning och bör användas där det är tillgängligt. Försiktighet bör iaktas för alla patienter under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering.

Byte mellan deferasirox filmdragerade tabletter och deferasirox dispergerbara tabletter

I EU finns läkemedel som innehåller deferasirox tillgängliga som filmdragerade tabletter och dispergerbara tabletter, marknadsförda under olika handelsnamn. På grund av olika farmakokinetiska

profiler behövs en 30 % lägre dos av deferasirox filmdragerade tabletter jämfört med den rekommenderade dosen för deferasirox dispergerbara tabletter.

Som referens visas motsvarande doser för deferasirox filmdragerade tabletter och deferasirox dispergerbara tabletter i tabellerna nedan.

Kronisk järninlagring orsakad av blodtransfusioner:

	Deferasirox filmdragerade tabl.	Deferasirox dispergerbara tabl.
Startdos	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag
Alternativa startdoser	7 mg/kg/dag 21 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag 30 mg/kg/dag
Dosjusteringssteg	3,5-7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag
Maxdos	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag

Icke transfusionsberoende talassemi (NTDT):

	Deferasirox filmdragerade tabl.	Deferasirox dispergerbara tabl.
Startdos	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag
Dosjusteringssteg	3,5-7 mg/kg/dag	5-10 mg/kg/dag
Maxdos	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag

Läkemedelsform och administreringsätt

Deferasirox Mylan är tillgänglig som filmdragerade tabletter och finns i tre styrkor: 90 mg, 180 mg och 360 mg

Kan tas på fastande mage eller med en lätt måltid. Ska sväljas hela med lite vatten.

För patienter som inte kan svälja hela tabletter, kan de filmdragerade tablettorna krossas och administreras genom att strö hela dosen på mjuk mat (t.ex. yoghurt eller äppelmos). Dosen bör tas omedelbart och fullständigt, och inte sparas för framtida bruk. De filmdragerade tablettorna ska tas en gång per dag, helst samma tid varje dag.

Dosering 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 Mylan för patienter med transfusionsberoende järnöverskott			
STARTA behandlingen	ÖKA DOSEN	MINSKA DOSEN	AVBRYT
	vid behov för att nå målvärdet för S-Ferritin ^a	för att undvika överkelatering	behandlingen när målvärdet för S-Ferritin har uppnåtts
14 mg/kg kroppsvikt per dag (rekommenderad startdos) ~20 enheter (~100 ml/kg) av erythrocytkoncentrat S-ferritin >1000 µg/l	Öka i steg om 3,5-7 mg/kg/dag	Minska i steg om 3,5-7 mg/kg/dag vid S-ferritin = 500-1000 µg/l. Noggran monitorering av njur- och leverstatus samt S-Ferritin	S-Ferritin konsekvent <500 µg/l
7 mg/kg kroppsvikt per dag <7 ml/kg/månad av erythrocytkoncentrat (~ <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 erythrocytkoncentrat (~ >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 vid S-Ferritin varaktigt <2500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid. Noggran monitorering av njur- och leverstatus samt S-Ferritin	
Patienter som redan är välkontrollerade med deferoxamin. En startdos av Deferasirox Mylan filmdragerade tabletter som numeriskt är en tredjedel av deferoxamindosen kan övervägas	Öka i steg om 3,5 till 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 vid S-Ferritin varaktigt <2500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid. Noggran monitorering av njur- och leverstatus samt S-Ferritin	

^aDosökning 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. Vid beräkning av dosen måste hänsyn tas till barnets viktförändring över tid.

- Månatlig kontroll av S-Ferritin rekommenderas för bedömning av patientens behandlingsvar och för att minimera risken för överkelatering.
- 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 följd av individuell dosjustering.

Dosering 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 icke transfusionsberoende talassemi rekommenderas endast en behandlingsomgång med deferasirox
- Monitorera patienten regelbundet för korrekt behandling

Startdos och dosjustering av Deferasirox Mylan för patienter med icke transfusionsberoende talassemi			
STARTA behandlingen	ÖKA DOSEN vid behov för att nå målvärdet för S-Ferritin ^{a,b}	MINSKA DOSEN för att undvika överkelatering	AVBRYT 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. Noggran monitorering av njur- och leverstatus samt S-Ferritin	Förnyad behandling rekommenderas inte för patienter med icke transfusionsberoende talassemi
LIC ^c ≥5 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent >800 µg/l	LIC ^c ≥7 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent >2000 µg/l	LIC ^c <7 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent ≤2000 µg/l	MÅL LIC ^c <3 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent <300 µg/l

LIC, Liver iron concentration, järnkonzentration i levern;

^a Doser över 14 mg/kg/dag rekommenderas inte till patienter med icke transfusionsberoende talassemi. För patienter vars LIC inte har analyserats och S-Ferritin är ≤2 000 µg/l ska doseringen inte överstiga 7 mg/kg.

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

^c LIC är den rekommenderade metoden för att avgöra järninlagring

Pediatriska icke transfusionsberoende talassemipatienter

Hos barn ska doseringen inte överstiga 7 mg/kg/dag. LIC ska kontrolleras var tredje månad om S-Ferritin är ≤800 µg/l för att undvika överkelatering.

WARNING! Data hos barn med icke transfusionsberoende talassemi 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 icke transfusionsberoende talassemi. 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.

Säkerhet och viktiga kontroller

Överväg behandlingsuppehåll eller utsättande av behandling med deferasirox i följande situationer

Faktor	Förutsättningar för att göra behandlingsuppehåll
S-Ferritin	Överväg behandlingsavbrott om S-Ferritin genomgående ligger <500 µg/l vid transfusionsorsakat järnöverskott eller <300 µg/l vid NTDT. Behandlingen bör återupptas när den kliniska monitoreringen visar att kroniskt järnöverskott föreligger.
S-Kreatinin/ Kreatininclearance	Avbryt behandlingen hos vuxna och pediatrika patienter när S-Kreatinin förblir >33% över baslinjen (genomsnitt före behandling) och/eller Kreatininclearance <LLN (90 ml/min) efter dosreduktion. De individuella kliniska omständigheterna avgör när/om behandlingen kan återupptas – remittera även patienten till en njurspecialist och överväg biopsi.
Proteinuri	Överväg att avbryta behandlingen eller minska dosen – remittera även patienten till en njurspecialist och överväg biopsi vid ihållande proteinuri.
Njurtubulimarkörer	Överväg behandlingsavbrott eller dosreduktion vid onormala nivåer av tubulära markörer och/eller på klinisk indikation – remittera även patienten till en njurspecialist och överväg biopsi vid ihållande avvikelser.
Serumtransaminaser (ASAT och ALAT)	Om det föreligger en ihållande och progressiv ökning av serumtransaminasnivåer som inte kan förklaras av andra orsaker ska Deferasirox Mylan sättas ut. Så snart orsaken till de avvikande leverfunktionsproverna har klarlagts eller efter att de återgått till normala nivåer, kan försiktigt återupptagande av behandlingen med en lägre dos, följd av en succesiv dosupptrappning övervägas.
Metabolisk acidosis	Överväg att avbryta behandlingen vid metabolisk acidosis
Syn och hörsel	Överväg att avbryta behandlingen eller minska dosen om det uppkommer syn- eller hörselstörningar
Oförklarlig cytopeni	Utsättande av behandling ska övervägas hos patienter som utvecklar oförklarlig cytopeni.

Faktor	Förutsättningar för att avsluta behandlingen
SJS, TEN, DRESS eller annan allvarlig hudreaktion (SCAR)	Vid misstanke om allvarlig hudreaktion (SCAR) ska behandlingen avslutas omedelbart och inte återinföras.
Överkänslighetsreaktioner (t.ex anafylaxi, angioödem)	Om en överkänslighetsreaktion inträffar ska behandlingen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. På grund av risken för anafylaktisk chock ska behandlingen inte återinsättas till patienter som har fått en överkänslighetsreaktion.

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; SCAR = allvarlig hudreaktion.

Rekommenderade provtagningar och kontroller före och under behandling med deferasirox

	Före behandlingsstart	Första månaden efter behandlingsstart eller efter dosändring	Varje månad	Var tredje månad	Varje år
S-Ferritin	✓		✓		
LIC – endast för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)*	✓			✓ Hos barn: när S-Ferritin ≤800 µg/l	
S-Kreatinin	x2	Varje vecka (ska också kontrolleras varje vecka den första månaden efter dosändring)	✓		
Kreatininclearance och/eller plasmacystatin C	✓	Varje vecka (ska också kontrolleras varje vecka den första månaden efter dosändring)	✓		
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 ändringar i dosering och/eller behandling
-------------------------------	--

* För icke-transfusionsberoende talassemipatienter (NTDT): Mät järnöverbelastning med LIC. För patienter med NTDT är LIC den föredragna metoden för bestämning av järnöverbelastning och bör användas där det är tillgängligt. Försiktighet bör iaktas för alla patienter under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering.

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

Resultat av kliniska prövningar

Parametrar uppmätta i kliniska prövningar

I kliniska prövningar av deferasirox, deltog endast patienter med ett serumkreatinin som låg inom normalintervallet för patienternas ålder och kön. Det individuella baslinjevärdet för serumkreatinin beräknades som medelvärdet av två (för vissa patienter tre) serumkreatininvärden före behandlingen. Genomsnittlig variationskoefficient för en och samma patient för dessa två eller tre värden före behandling var cirka 10%. Detta är skälet till att dubbla serumkreatininvärden rekommenderas innan Deferasirox Mylan sätts in. Under behandlingen kontrollerades serumkreatinin varje månad. Vid behov justerades dosen på grund av serumkreatininökningar enligt beskrivningen nedan.

Resultat från de ettåriga kärnstudierna

Under kliniska prövningar sågs förhöjt serumkreatinin på >33% vid ≥ 2 på varandra följande provtagningar hos omkring 36% av patienterna, ibland med värden som överskred den övre normalgränsen. Värdena var dosberoende. Hos ca 2/3 av patienterna med förhöjt serumkreatinin återgick värdet till under 33%-nivån utan dosjustering. Hos den återstående tredjedelen svarade inte alltid kreatininökningen på minskning av dosen eller behandlingsutsättning. I vissa fall sågs endast en stabilisering av serumkreatininvärdet efter dosminskning.

Monitorering av serumkreatinin och kreatininclearance (CrCl)

Innan behandling inleds rekommenderas två provtagningar för kontroll av serumkreatinin. Serumkreatinin, kreatininclearance (beräknat med Cockcroft-Gault- eller Modification of Diet in Renal Disease-formeln hos vuxna och med Schwartz-formeln hos barn) och/eller plasmacystatin C-nivåer skall kontrolleras före behandlingen, varje vecka under den första behandlingsmånaden eller efter ändrad behandling med deferasirox (inklusive byte av formulering) 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. För kvinnor multipliceras kreatininclearance med 0,85.

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{ålder}) \times \text{Vikt}}{72^a \times \text{Serumkreatinin}}$$

Ålder = år

Vikt = Kroppsvikt i kg

Serumkreatinin = mg/100 ml

CKD-EPI ekvationen

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

Glomerulär filtrationshastighet (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209}$

$\times 0,993^{\text{ålder}} \times 1,018$ [för kvinnor] $\times 1,159$ [för mörkhyade], där Scr står för serumkreatinin, κ är 0,7 för kvinnor och 0,9 för män, α 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

Schwartz formeln

Serumkreatinin ska mätas enligt Jaffe-metoden.

$$\text{Kreatininclearance i ml/minut} = \frac{\text{Konstant}^b \times \text{längd (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a Om serumkreatinin anges i mmol/l istället för mg/dl ska konstanten vara 815 istället för 72.

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

Kontroller och åtgärder avseende njurarna

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Minskning av dygnsdosen med 7 mg/kg/dag, om följande renala parametrar observeras vid två på varandra följande besök och inte kan tillskrivas andra orsaker			
Vuxna patienter	>33 % över genomsnittet före behandling	och	Minskning <LLN (<90 ml/min)
Barn	> Åldersanpassad ULN	och /eller	Minskning <LLN (<90 ml/min)
Efter dosreduktion, avbryt behandlingen om			
Vuxna och barn	Förblir >33 % över genomsnittet före behandling	och /eller	Minskning <LLN (<90 ml/min)

LLN, lower limit of the normal range, undre normalvärdesgräns

ULN, upper limit of the normal range, övre normalvärdesgräns

Överväg dosreduktion eller utsättning vid onormala nivåer av njurtubulimarkörer och/eller på klinisk indikation:

- Proteinuri (provtagning ska utföras innan behandling och därefter månatligen)
- Glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer av serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (kontrollera vid behov)

Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med beta-talassemi som behandlats med deferasirox. Barn med talassemi kan ha ökad risk för att drabbas av renal tubulopati (särskilt metabolisk acidosis).

Remittera patienten till njurspecialist och överväg njurbiopsi om följande inträffar trots dosreduktion eller utsättning:

- Serumkreatinin förblir förhöjd och
- andra avvikande njurfunktionsvärden uppmäts (t.ex. proteinuri, tecken på Fanconi syndrom)

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.

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 setts 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, billirubin och alkaliska fosfataser före behandlingen, varannan vecka under första behandlingsmånaden och därefter varje månad. Avbryt behandlingen vid kvarstående och progressiv ökning av serumtransaminaser som inte kan tillskrivas andra orsaker.

Rekommendationer vid nedsatt leverfunktion

Deferasirox Mylan rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C). För patienter med måttlig leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B) ska dosen 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.

Biverkningsrapportering

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Referenser:

Deferasirox Mylan Produktresumé

Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*. 1976;16(1): 31–41.

Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785–795.

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.

Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571–590.