



Viktig sikkerhetsinformasjon ved behandling med **Deferasirox Accord**

Indikasjoner

Kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer

Deferasiroks er indisert for behandling av kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat) hos pasienter ≥ 6 år med beta-talassemi major.

Kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer når deferoksaminbehandling er kontraindisert, eller utilstrekkelig hos følgende pasientgrupper:

- Pediatriske pasienter 2-5 år med beta-talassemi major med jernoverskudd pga. hyppige blodoverføringer (≥ 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat).
- Voksne og pediatriske pasienter ≥ 2 år med beta-talassemi major med jernoverskudd pga. sjeldne blodoverføringer (< 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat).
- Voksne og barn ≥ 2 år med andre anemier.

Ikke transfusjonsavhengig talassemi (NTDT)

Deferasiroks er også indisert for behandling av kronisk jernoverskudd som krever chelaterende behandling når deferoksaminbehandling er kontraindisert eller utilstrekkelig hos pasienter ≥ 10 år med ikke-transfusjonsavhengig talassemi.

Kontraindikasjoner

- Deferasiroks er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Deferasiroks er kontraindisert i kombinasjon med annen jern-chelaterende behandling ettersom sikkerheten ved slike kombinasjoner ikke er fastslått.
- Deferasiroks er kontraindisert hos pasienter med estimert kreatininclearance på < 60 ml/min.
- Deferasiroks er ennå ikke undersøkt hos pasienter med svekket nyrefunksjon og er kontraindisert hos pasienter med estimert kreatininclearance < 60 ml/min.

For ytterligere informasjon se oppdatert preparatomtale (SPC) som finnes på www.felleskatalogen.no.

Oppstart med deferasiroks-behandling

Før oppstart av behandling

Tiltak før behandling	
Test	Før behandling
SF	✓
LIC ^a	✓
Serumkreatinin	2 ×
CrCl og/eller cystatin C i plasma	✓
Proteinuri	✓
Serumtransaminaser (ALAT og ASAT)	✓
Bilirubin	✓
Alkalisk fosfatase	✓
Hørselstest	✓
Synstest	✓
Kroppsvekt og høyde	✓
Kjønnsutvikling (pediatriske pasienter)	✓

ALAT, alaninaminotransferase; ASAT, aspartataminotransferase; CrCl, Kreatininclearance; LIC, jernkonsentrasjon i lever; SF, serumferritin.

^aFor pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT): Mål jernoverskudd med LIC. Hos pasienter med NTDT, er LIC den anbefalte metoden for påvisning av jernoverskudd og bør brukes hvis tilgjengelig. Forsiktighet bør utvises ved chelaterende behandling for å redusere risikoen for overchelatering hos alle pasienter.

Doseringsinformasjon for Deferasirox Accord filmdrasjerte tabletter

Deferasirox Accord filmdrasjerte tabletter finnes i tre ulike styrker, 90 mg, 180 mg og 360 mg.

I tillegg til filmdrasjerte tabletter, kan andre deferasiroksbaserte produkter være kommersielt tilgjengelige med ulik formulering (dispergerbare tabletter, granulater):

- For å unngå feil må resepten spesifisere type formulering, den foreskrevne dosen i mg/kg/døgn og den beregnede dosen pr. døgn, sammen med styrken av den valgte legemiddelformen.
- Se preparatomtalen for mer informasjon om adekvat dosering og betingelsene for administrering.

Doseområde: 7 – 28 mg/kg/dag beregnet og rundet av til nærmeste hele tablettstørrelse.

Eksempel på utregning av daglig dose for en pasient på 50 kg som skal ha 21 mg/kg/dag:

$$21 \text{ mg/kg/dag} \times 50 \text{ kg} = 1050 \text{ mg/dag}$$

Pasienten skal ta tre (3) 360 mg tabletter daglig.

Tablettene kan tas på tom mage eller sammen med et lett måltid.

Tablettene kan svelges hele sammen med vann.

For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter kan tablettene knuses og blandes med flytende mat, f.eks. yoghurt eller eplemos.

Dosering av Deferasirox Accord filmdrasjerte tabletter for pasienter med kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer

- Anbefalt startdose: 14 mg/kg/dag kroppsvekt
- Doser > 28 mg/kg/dag anbefales ikke
- Monitorer pasientene regelmessig

Startdose med Deferasirox Accord (deferasiroks) filmdrasjerte tabletter og dosejustering for pasienter med kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer			
INITIER behandling	ØK DOSEN om nødvendig for å nå behandlingsmålet ^a	REDUSER DOSEN for å unngå overchelatering	AVBRYT Vurder avbrudd når behandlingsmålet er nådd
14 mg/kg kroppsvekt per dag (anbefalt start dose) 20 enheter (~100 ml/kg) PRBCs eller SF > 1000 µg/l	Doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag	Reduser dosen i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF = 500 - 1000 µg/l, eller overvåk nyre- og leverfunksjon og serum ferritinnivåer nøye	SF vedvarende < 500 µg/l
7 mg/kg kroppsvekt per dag < 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (~ < 2 enheter/måned for en voksen)	Doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag		
21 mg/kg kroppsvekt per dag > 14 ml/kg/måned PRBCs (~ > 4 enheter/måned for en voksen)	Doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag. Vurder alternative behandling om kontroll ikke er oppnådd ved doser > 28 mg/kg/dag	Reduser dosen i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF er vedvarende < 2500 µg/l og viser en synkende trend over tid, eller overvåk nyre- og leverfunksjon og serum ferritinnivåer nøye	

<p>Pasienter som allerede er godt regulert med deferoxamin</p> <p>En startdose som er én tredjedel (numerisk) av deferoxamin dosen</p>	<p>Doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag hvis dosen er < 14 mg/kg kroppsvekt</p>	<p>Reduser dosen i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF er vedvarende < 2500 µg/l og viser en synkende trend over tid, eller overvåk nyre- og leverfunksjon og serum ferritinnivåer nøye</p>	
---	---	--	--

Erytrocyttkonsentrat; SF, serumferritin; ^a I tillegg, doseøkning bør kun vurderes om pasienten tolererer legemidlet godt.

Pediatrike pasienter med kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer

- Doseringsanbefalingene til barn (i alderen 2 til 17 år) med jernoverskudd etter blodoverføring er de samme som for voksne pasienter.
- Det anbefales av serum ferritinnivåene måles hver måned for å overvåke pasientens behandlingsrespons og redusere risikoen for overchelatering.
- Når dosen beregnes må det tas hensyn til endringer i barnets vekt over tid.
- Hos barn mellom 2 og 5 år med jernoverskudd etter blodoverføring er eksponeringen lavere enn hos voksne. Denne aldersgruppen kan derfor trenge høyere doser enn det som kreves hos voksne. Initialdosen bør imidlertid være den samme som for voksne, etterfulgt av individuelle titreringer.

Dosering av Deferasirox Accord filmdrasjerte tabletter for pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT)

- Anbefalt startdose: 7 mg/kg/dag kroppsvekt
- Doser > 14 mg/kg/dag anbefales ikke
- Det anbefales kun ett behandlingsforløp med Deferasirox Accord for pasienter med NTDT
- Monitorer pasientene regelmessig

Deferasirox Accord (deferasiroks) filmdrasjerte tabletter startdose og dosejusteringer for pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi			
INITIER behandling ^a	ØK DOSEN om nødvendig for å nå behandlingsmålet ^{a,b}	REDUSER DOSEN for å unngå overchelatering	AVBRYT Vurder avbrudd når målet er oppnådd
7 mg/kg/dag	Doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag	Reduser dosen til 7 mg/kg/dag eller mindre, eller overvåk nyre- og leverfunksjon og serum ferritinnivåer nøye	Det foreligger ikke tilgjengelig data om rebehandling av pasienter som, etter å ha oppnådd et tilfredsstillende jernnivå, igjen akkumulerer jern. Rebehandling kan derfor ikke anbefales.
LIC ≥5 mg Fe/g dw ELLER SF vedvarende >800 µg/l	LIC ≥7 mg Fe/g dw ELLER SF vedvarende >2000 µg/l	LIC <7 mg Fe/g dw ELLER SF vedvarende ≤2000 µg/l	MÅL LIC <3 mg Fe/g dw ELLER SF vedvarende <300 µg/l

dw, tørrvekt; LIC, jernkonsentrasjon i lever; SF, serumferritin.

^a Doser over 14 mg/kg/dag anbefales ikke til pasienter med NTDT. Hos pasienter uten målt LIC og SF ≤ 2000 µg/l, bør dosen ikke overstige 7 mg/kg/dag.

^b i tillegg, doseøkning bør kun vurderes om pasienten tolererer legemidlet godt.

Pediatriiske pasienter med NTDT

Dosen må ikke overstige 7 mg/kg/dag hos pediatriiske pasienter. LIC bør monitoreres hver tredje måned når SF er $\leq 800 \mu\text{g/l}$ for å unngå overchelatering.

ADVARSEL: Data om barn med NTDT er veldig begrenset. Som en følge av dette bør behandlingen med deferasiroks monitoreres nøye for å avdekke bivirkninger og for å følge jernbelastningen hos den pediatriiske populasjon. Det foreslås å gi én enkelt behandling for NTDT-pasienter. Ved behandling med deferasiroks hos barn med alvorlig jernoverskudd og NTDT, bør legen være oppmerksom på at resultatene av langtidseksponeringen hos disse pasientene ennå ikke er kjent.

Overveielser i forbindelse med behandlingsavbrudd med deferasiroks

Faktor	Forutsetning for behandlingsavbrudd
SF	Vedvarende $<500 \mu\text{g/l}$ (ved kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer) eller $<300 \mu\text{g/l}$ (i NTDT syndromer)
Serumkreatinin/kreatininclearance	Voksne og pediatriiske pasienter: etter dosereduksjon, når serumkreatinin forblir $> 33 \%$ over baseline og/eller $\text{CrCl} < \text{LLN}$ (90 ml/min) – henvis pasienten til nyrespesialist eller vurder biopsi
Proteinuri	Vedvarende anormalitet – henvis pasienten til nyrespesialist eller vurder biopsi
Tubulære markører	Anormaliteter i nivå av tubulære markører og/eller om klinisk indisert – henvis pasienten til nyrespesialist eller vurder biopsi (vurder også dosereduksjon)
Serumtransaminaser (ALAT og ASAT)	Vedvarende og progressiv økning i serumtransaminasenivåene, som ikke kan tilskrives andre årsaker
Metabolisk acidose	Utvikling av metabolsk acidose
SJS, TEN, DRESS eller enhver annen SCAR	Mistanke om alvorlige hudbivirkninger (SCAR, severe cutaneous adverse reactions): seponer straks og unngå å gjenoppta behandlingen
Overfølsomhetsreaksjon (f.eks. anafylaksi, angioødem)	Forekomst av reaksjon: seponer og iverksett passende medisinske tiltak. Ikke start opp behandling igjen hos pasienter som har hatt overfølsomhetsreaksjon, på grunn av fare for anafylaktisk sjokk
Syn og hørsel	Forstyrrelser under behandling (vurder dosereduksjon)
Uforklarlig cytopeni	Utvikling av uforklarlig cytopeni

DRESS, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer; LLN, lower limit of normal; SCAR, alvorlig hudbivirkning; SJS, Stevens-Johnsons syndrom; TEN, toksisk epidermal nekrolyse.

Monitoringsanbefalinger for pasienter før og under behandling med deferasiroks

Faktor	Baseline	Den første måneden etter oppstart eller etter doseendring av deferasiroks	Månedlig	Hver 3. måned	Årlig
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (Kun pедиатriske pasienter hvis SF er ≤ 800 µg/l)	
Serumkreatinin	2 ×	Ukentlig (bør også testes ukentlig etter doseendring)	✓		
Kreatininclearance og/eller plasmacystatin C	✓	Ukentlig (bør også testes ukentlig i den første måneden etter doseendring)	✓		
Proteinuria	✓		✓		
Serumtransaminase, bilirubin, alkalisk fosfatase	✓	Annehver uke	✓		
Kroppsvekt og høyde	✓				✓
Syns- og hørselstest (inkludert funduskopy)	✓				✓
Kjønnsutvikling (pediatriske pasienter)	✓				✓

^a For ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT) pasienter: Mål jernoverskuddet med LIC. For pasienter med NDTD, LIC den foretrukne metode for å bestemme jernoverskudd og skal brukes ned den er tilgjengelig. Det må vises forsiktighet ved chelering for å unngå overchelering hos pasientene.

Analyseresultatene for serumkreatinin, kreatininclearance, plasmacystatin C, proteinuri, serumferritin, levertransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase skal registreres og regelmessig vurderes for trender. Resultatene skal også registreres i pasientdiagrammer sammen med baseline verdier registrert før behandlingsstart.

Renal sikkerhetsprofil

Deferasiroks har kun blitt undersøkt hos pasienter med utgangsnivå av serumkreatinin innenfor normalområdet for alder.

I kliniske studier forekom økning i serumkreatinin på > 33 % ved ≥ 2 påfølgende målinger hos ca. 36 % av pasientene, noen ganger over øvre grense for normalområdet. Disse var doseavhengige. Hos ca. to tredjedeler av pasientene med økning gikk serumkreatinin tilbake til under 33 %-nivået uten dosejustering. Hos den siste tredjedelen var det ikke alltid samsvar mellom økning i serumkreatinin og en dosereduksjon eller avbrudd i behandlingen. I noen tilfeller har det kun blitt observert en stabilisering av serumkreatininnivåene etter dosereduksjon.

Monitorering av serumkreatinin og kreatininclearance

Det anbefales at serumkreatinin bestemmes 2 ganger før oppstart av behandling.

Serumkreatinin, CrCl (estimert med Cockcroft-Gault formelen eller MDRD-formelen (Modification of Diet in Renal Disease) hos voksne og med Schwartz-formelen hos barn) og/eller nivået av plasmacystatin C **bør monitoreres før behandlingsoppstart, ukentlig den første måneden etter oppstart eller endring av behandling med deferasiroks, og deretter månedlig.**

Metoder for estimering av kreatininclearance

Her finnes en kort oversikt over metoder for å estimere kreatininclearance hos voksne og barn ved forskrivning av deferasiroks

Voksne

Etter at en metode er blitt valgt, skal man holde seg til denne.

Cockcroft-Gault formel

Cockcroft-Gault formelen bruker pasientvekt og målinger av kreatinin for å bestemme kreatininclearance. Kreatininclearance måles i ml/min

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{alder}) \times \text{vekt (kg)}}{72^a \times \text{serumkreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{100\text{ml}}\right)}$$

For kvinner multipliseres kreatininclearance med 0,85.

CKD-EPI ligning

Generell praksis og folkehelse perspektiv favoriserer bruken av CKD-EPI ligningen i Nordamerika, Europa og Australia og brukes disse stedene som en komparator for nye ligninger.

Glomeruløs filtrasjons-rate (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0,993^{\text{alder}} \times 1,018$ [for kvinner] $\times 1,159$ [for mørkhudete], der Scr er serumkreatinin, κ er 0,7 for kvinner og 0,9 for menn, α er -0,329 for kvinner og -0,411 for menn, min indikerer minimum av Scr/ κ eller 1, og maks står for den høyeste verdien av Scr/ κ eller 1.

Pediatriiske pasienter

Schwartzs formelen

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

Serumkreatinin måles med Jaffe-metoden

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a Dersom serumkreatinin er angitt i mmol/l istedet for mg/dl, skal konstanten være 815 i stedet for 72.

^b Konstanten er 0,55 hos barn og tenåringsjenter og 0,70 hos tenåringsgutter

Renal monitorering og tiltak

Reduser dosen med 7 mg/kg/dag, hvis:

- **Voksne:** serumkreatinin > 33 % over baseline og CrCl < LLN (90 ml/min) ved to etterfølgende besøk og kan ikke tilskrives andre årsaker.
- **Pediatriiske pasienter:** serumkreatinin enten over aldersrelevant ULN og/eller CrCl faller til <LLN (<90 ml/min) ved to etterfølgende besøk og kan ikke tilskrives andre årsaker.

Avbryt behandlingen etter dosereduksjon, hvis:

- Serumkreatinin forblir > 33 % over baseline, og/eller
- CrCl < LLN (< 90 ml/min).

Monitorer nyretubulær funksjon

- Proteinuri (bør testes før behandling og deretter hver måned).
- Glykosuri hos pasienter uten diabetes og lave nivåer av kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminosyreuri (monitorer etter behov).
- Vurder dosereduksjon eller -avbrudd ved anormaliteter.
- Det er primært rapportert renal tubulopati hos barn og unge med beta-talassemi under behandling med deferasiroks.

Henvis pasienten til en nyrespesialist og vurder **nyrebiopsi**

- Når serumkreatinin er signifikant forhøyet og hvis det er påvist en annen abnormalitet (f.eks. proteinuri, tegn på Fanconi syndrom) på tross av dosereduksjon eller -avbrudd.

Pasienter med nyresykdommer og pasienter som behandles med legemidler som reduserer nyrefunksjonen kan ha en høyere risiko for komplikasjoner. En må sørge for å opprettholde tilstrekkelig væskebalanse hos pasienter som får diaré eller oppkast.

Pediatriiske pasienter med talassemi kan ha større risiko for renal tubulopati (spesielt metabolsk acidose).

Vurder hyperammoniemisk encefalopati og tidlig måling av ammoniumnivåer dersom en pasient utvikler uforklarte endringer i mental status under deferasiroks-behandling, spesielt hos barn.

Hepatisk sikkerhetsprofil

Vurdering av leverfunksjon

Det er observert forhøyede leverfunksjonsverdier hos pasienter som behandles med deferasiroks

- Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, noen med fatalt utfall, blitt rapportert hos pasienter behandlet med deferasiroks.
- De fleste rapporter om leversvikt involverte pasienter med betydelige morbiditeter, inkludert preeksisterende levercirrhose.
- At deferasiroks har en rolle som medvirkende eller forverrende faktor kan imidlertid ikke utelukkes.

Monitorer serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase før start av behandling, annenhver uke den første måneden og deretter månedlig

- Avbryt behandlingen ved vedvarende eller progressive økning i serumtransaminaser

Anbefalinger ved nedsatt leverfunksjon

Deferasiroks anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C)

Hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B)

- Dosen skal reduseres betraktelig etterfulgt av progressiv økning opp til en grense på 50 %, og deferasiroks må brukes med forsiktighet hos disse pasientene.
- Leverfunksjon skal monitoreres hos alle pasienter, hver 2. uke i den første måneden og deretter hver måned.

Farmakokinetikken til deferasiroks var ikke påvirket av levertransaminasenivåer opptil 5 ganger øvre grense av normalområdet.

Vurder hyperammoniemisk encefalopati og tidlig måling av ammoniumnivåer dersom en pasient utvikler uforklarte endringer i mental status under deferasiroksbehandling, spesielt hos barn.