

Uddannelsesmateriale til sundhedspersonale med information om behandling med Deferasirox Mylan (deferasirox) filmovertrukne tabletter

Dette materiale indeholder detaljeret information vedrørende dosering og monitorering af patienter i deferasirox behandling. Informationspakken bruges til at reducere bivirkninger og medicineringsfejl under behandlingen.

Dette materiale er udviklet af Viatris.

Det er vigtigt at indrapportere bivirkninger. Indrapporteringsformularer og information kan findes på www.meldenbivirkning.dk.

Hvis du har spørgsmål vedrørende lægemidlet, bedes du kontakte Medicinsk information på infodk@viatris.com.

For flere detaljer, se produktresuméet.

1. Hvad er deferasirox?

Indikationer

Kronisk transfusionsbetinget jernophobning

Deferasirox Mylan er indiceret til behandling af kronisk jernophobning forårsaget af hyppige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) hos patienter i alderen 6 år og ældre, der har beta-talassæmi major.

Deferasirox Mylan er yderligere indiceret til behandling af kronisk jernophobning, forårsaget af blodtransfusioner, i de tilfælde hvor deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig. Indikationen gælder for de følgende patientgrupper:

- pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af regelmæssige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned af pakkede røde blodceller) i alderen 2 til 5 år,
- voksne og pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner (< 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) i alderen 2 år og derover,
- voksne og pædiatriske patienter med andre anæmier i alderen 2 år og derover.

Ikke-transfusions-afhængig talassæmi (NTDT)

Hos patienter i alderen 10 år og derover med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer er Deferasirox Mylan også indiceret til behandling af kronisk jernophobning, der kræver kelatbehandling, når deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

Virkningsmekanisme

Deferasirox er en oral aktiv kelator, der er stærkt selektiv for jern (III). Det er en tridentat ligand, der binder jern med høj affinitet i en 2:1 ratio. Deferasirox fremmer udskillelsen af jern, primært gennem fæces. Deferasirox har lav affinitet for zink og kobber, og forårsager ikke lave serum-niveauer for disse metaller.

Formål med dette materiale

Dette materiale er til læger, der ordinerer Deferasirox Mylan. Det giver detaljeret information omkring dosering og påkrævet overvågning af patienter, der behandles med deferasirox for at minimere potentielle sikkerhedsrisici. For flere kopier af uddannelsesmateriale, kontakt Viatris Medicinsk Information på infodk@viatris.com.

For den fulde sikkerhedsinformation, se produktresuméet for Deferasirox Mylan.

1. Formulering og administration

Deferasirox Mylan leveres som filmovertrukne tabletter, der er tilgængelige i tre styrker: 90 mg, 180 mg og 360 mg filmovertrukne tabletter

Deferasirox kan tages på tom mave eller i forbindelse med et let måltid. Deferasirox skal sluges hele sammen med vand. Til patienter der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan deferasirox knuses og indtages ved at drysse den fulde dosis over blød mad, som f.eks. yoghurt eller æblemos. Doseringen skal indtages omgående og al maden skal spises. Maden må ikke gemmes til senere brug. Deferasirox skal tages en gang om dagen, helst på samme tidspunkt.

2. Dosering per indikation – vigtige forskelle for at minimere potentielle medicineringsfejl

2.1 Dosering til patienter med ikke-transfusions-afhængig talassæmi (NTDT)

- Anbefalet startdosering af deferasirox: 7 mg/kg kropsvægt/dag.
- Dosering >14 mg/kg/dag anbefales ikke.
- Kun ét behandlingsforløb med deferasirox anbefales til patienter med NTDT.
- Monitorér dine patienter regelmæssigt for at sikre den rette behandling.

Deferasirox: Startdosering og dosisjusteringer til patienter med NTDT			
PÅBEGYND Deferasirox	OP-TITRER Hvis nødvendigt for at opnå målet: monitorér månedligt	NED-TITRER For at undgå overkelation; monitorér månedligt	STOP Kelation behandlingen, når målet er opnået
7 mg/kg/dag	Øg dosis i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag op til en maksimal dosering på 14 mg/kg/dag for voksne patienter og 7 mg/kg/dag for pædiatriske patienter ^a	Nedsæt dosis til 7 mg/kg/dag eller mindre eller monitorér nøje nyre- og leverfunktion samt serumferritinniveauer	Genbehandling anbefales ikke til patienter med NTDT
LIC ^b ≥5 mg Fe/g tørvægt ELLER SF konsekvent >800 µg/l	LIC ^b ≥7 mg Fe/g tørvægt ELLER SF konsekvent >2000 µg/l ^c	LIC ^b <7 mg Fe/g tørvægt ELLER SF konsekvent ≤2000 µg/l	MÅL LIC ^b <3 mg Fe/g tørvægt ELLER SF konsekvent <300 µg/l

LIC, jernkoncentrationen i leveren;

NTDT, Ikke-transfusions-afhængig talassæmi;

SF, serumferritin.

^a Dosis over 14 mg/kg/dag anbefales ikke til patienter med NTDT. I pædiatriske patienter med NTDT må doseringen ikke overstige 7 mg/kg. I patienter hvor LIC ikke er tilgængelig og SF er ≤2000 µg/l må doseringen ikke overstige 7 mg/kg.

^b LIC er den foretrukne metode til at bestemme jernophobningen.

^c En dosisøgning bør kun overvejes, hvis patienten kan tåle lægemidlet.

Pædiatriske patienter med NTDT

I pædiatriske patienter må dosis ikke overstige 7 mg/kg/dag. LIC skal monitoreres hver 3. måned, når SF er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ for at undgå overkelering.

ADVARSEL: Der er en meget begrænset mængde data omkring børn med NTDT. Som følge, skal deferasirox behandlingen monitoreres nøje for at opdage bivirkninger og følge jernbelastningen hos den pædiatriske population. Et enkelt behandlingsforløb anbefales til NTDT patienter. Før der udskrives deferasirox til børn med svært jernoverskud, skal lægen være opmærksom på, at konsekvenserne af langtidsbehandling i pædiatriske patienter med NTDT, ikke er kendt på nuværende tidspunkt.

Ukendte konsekvenser af langtidsbrug hos pædiatriske patienter

Data om børn med NTDT er meget begrænset. Som konsekvens heraf, skal deferasirox behandlingen monitoreres nøje hos den pædiatriske population for at opdage bivirkninger og følge jernmængden. Ydermere skal lægen være opmærksom på, at konsekvenserne af langtidsbehandling ikke er kendt hos disse patienter på nuværende tidspunkt, før deferasirox administreres til stærkt jernoverbelastede børn med NTDT.

Hos pædiatriske patienter med NTDT må doseringen ikke overstige 7 mg/kg/dag. Jernkoncentrationen i leveren (LIC) bør monitoreres hver 3. måned når SF er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ for at undgå overchelering.

Kropsvægt, højde og kønsudvikling bør måles årligt hos pædiatriske patienter.

2.2 Dosering til patienter med kronisk jernophobning forårsaget af blodtransfusioner

- Anbefalet startdosering: 14 mg/kg kropsvægt/dag.
- Dosering >28 mg/kg/dag er ikke anbefalet.
- Monitorér dine patienter regelmæssigt for at sikrer den rette behandling.

Deferasirox: Startdosering og dosisjusteringer til patienter med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner			
PÅBEGYND Deferasirox behandlingen	OP-TITRER Når nødvendigt for at nå målet. Monitorér månedligt	NED-TITRER For at undgå overkelering. Monitorér månedligt	STOP Kelat behandlingen når målet er opnået
14 mg/kg kropsvægt per dag	Øg dosis i intervaller på	Nedsæt dosis i trin på 3.5 til	SF konsekvent

Deferasirox: Startdosering og dosisjusteringer til patienter med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner			
(anbefalet startdosis) 20U (~100 ml/kg) PRBCs eller SF >1000 µg/l	3,5 til 7 mg/kg/dag op til en maksimal dosering på 28 mg/kg/dag	7 mg/kg/dag når SF = 500 til 1000 µg/l eller monitorér nøje nyre- og leverfunktion samt serumferritin niveauer	<500 µg/l
7 mg/kg kropsvægt per dag <7 ml/kg/måned af PRBCs (~ <2 enheder/måned for en voksen)	Øg dosis i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag op til en maks dosering på 28 mg/kg/dag	NA	
21 mg/kg kropsvægt per dag >14 ml/kg/måned af PRBCs (~ >4 enheder/måned for en voksen)	Øg dosis i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag op til en maks dosering på 28 mg/kg/dag	Nedsæt dosis i trin på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF vedvarende er <2500 µg/l og viser en faldende tendens over tid. Ellers monitorér nøje nyre- og leverfunktion samt serumferritin niveauer	
Patienter der allerede er veletablerede på behandlingen med deferoxamine. Startdosis af deferasirox skal være en numerisk tredjedel af deferaxamin dosering	Øg dosis i intervaller på 3,5 to 7 mg/kg/dag hvis dosering er <14 mg/kg kropsvægt per dag og den tilstrækkelige effekt ikke er opnået	I patienter behandlet med doser >21 mg/kg, nedsæt dosis i trin på 3.5 til 7 mg/kg/dag når SF vedvarende <2500 µg/l og viser en faldende tendens over tid. Ellers monitorer nøje nyre- og leverfunktion samt serumferritin niveauer	

PRBCs, pakkede røde blodceller;

SF, serumferritin;

U, enheder.

Pædiatriske patienter med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner

- Doseringsanbefalinger for pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner er de samme som for voksne. Der skal tages højde for ændringer i vægt over tid, når dosis udregnes.
- Hos børn med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner i alderen 2 til 5 år er eksponeringen lavere end hos voksne. Det kan derfor være nødvendigt at behandle

denne aldersgruppe med en højere dosis end voksne. Startdoseringsen skal dog være den samme som for voksne efterfulgt af individuel titrering.

- Det er anbefalet, at serumferritin monitoreres hver måned for at vurdere patientens respons på behandlingen og minimere risikoen for overkelering.

3. Krav til sikkerhed og vigtige monitoreringer

3.1 Dosisafhængig stigning i serumkreatinin

Monitorering af serumkreatinin og kreatinin clearance (CrCl)

Deferasirox kan forårsage alvorlige nyreproblemer, som kan have fatale følger. Derfor anbefales det, at serumkreatinin dobbeltbestemmes før behandlingen påbegyndes. Serumkreatinin, CrCl (estimeret ved Cockcroft–Gault eller MDRD-formlen hos voksne og med Schwartz-formlen for børn), og/eller plasma cystatin C niveauer bør monitoreres før behandlingsstart, ugentligt i den første måned efter initiering eller ændring af behandling med deferasirox og derefter månedligt.

Metoder for at estimere CrCl

Som reference, ses her et kort overblik over metoder til at estimere CrCl hos voksne og børn, ved ordination af deferasirox.

Voksne

Når en metode er valgt, bør der ikke ændres på eller skiftes imellem formlerne.

Cockcroft–Gault formlen

Cockcroft–Gault formlen anvender kreatininmålinger og patientens vægt til at estimere CrCl. Formlen angiver CrCl i ml/min.

$$\text{Estimeret kreatinin clearance i ml/ minut} = \frac{(140 - \text{Alder}) \times \text{Vægt} \times \text{Konstant}}{\text{Serum kreatinin}}$$

Alder = år

Vægt = ideal kropsvægt i kg

Serumkreatinin = micromol/liter

Konstant = 1,23 for mænd og 1,04 for kvinder

CKD-EPI ligningen

En generel praksis og sundhedsvæsenets perspektiv favoriserer brugen af CKD-EPI ligningen i Nordamerika, Europa og Australien og bruger den som sammenligning for nye ligninger alle steder.

Glomerular filtration rate (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alder}} \times 1,018$ [hvis kvinde] $\times 1,159$ [hvis sort], hvor Scr er serumkreatinin, κ er 0,7 for kvinder og 0,9 for mænd, α er $-0,329$ for kvinder og $-0,411$ for mænd, min indikerer minimum Scr/ κ eller 1, og max indikerer maksimum for Scr/ κ eller 1.

Pædiatrisk

Schwartz formlen

$$\text{Kreatinin clearance i ml/minut} = \frac{\text{konstant (b)} \times \text{højde (cm)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)}}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a hvis serumkreatinin er angivet i mmol/l i stedet for mg/dl, skal konstanten være 815 i stedet for 72.

^b Konstanten er 0,55 hos børn og teenage piger eller 0,70 hos teenage drenge.

Nyremonitorering og tiltag

	Serumkreatinin		Kreatinin clearance
Monitorering før initiering af behandling	To gange (2x)	og	En gang (1x)
Kontraindiceret			< 60 ml/min
Første måned efter behandlingsstart eller dosisjustering	Ugentligt	og	Ugentligt
Derefter	Månedligt	og	Månedligt
Reduktion af den daglige dosering med 7 mg/kg/dag, hvis de følgende renale parametre er observeret ved to på hinanden følgende kontrolbesøg og ikke kan forklares af andre grunde.			
Voksne patienter	>33 % over gennemsnittet før behandlingen	og	Fald <LLN (<90 ml/min)
Pædiatriske patienter	>alderspassende ULN	og/eller	Fald <LLN (<90 ml/min)

Efter dosisreduktion, afbryd behandlingen hvis			
Voksne og pædiatriske	Bliver >33 % over gennemsnittet fra før behandlingen	og/eller	Fald <LLN (<90 ml/min)

LLN, Nedre normalgrænse;

ULN, Øvre normalgrænse.

Behandlingen kan genoptages afhængig af de individuelle kliniske omstændigheder. Dosisreduktion eller afbrydelse kan også overvejes, hvis der forekommer abnormiteter i markørerne for den renale tubulære funktion og/eller som klinisk indiceret:

- Proteinuri (test skal udføres før behandling påbegyndes og herefter månedligt).
- Glukosuri hos patienter uden diabetes og lave niveauer af serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (monitorer som nødvendigt).

Renal tubulopati er hovedsageligt blevet indrapporteret hos børn og teenagere med β -talassæmi behandlet med deferasirox. Pædiatriske patienter med talassæmi kan have større risiko for renal tubulopati (især metabolisk acidose).

Patienter skal henvises til en nefrologisk afdeling og yderligere specialiserede undersøgelser (såsom nyrebiopsi) kan overvejes, hvis følgende opstår på trods af dosisreduktion og afbrydelse af behandlingen:

- Serumkreatinin forbliver betydeligt forhøjet og
- Vedvarende abnormitet i andre markører for nyrefunktionen (f.eks. proteinuri, Fanconi syndrom).

Overvej hyperammoniemisk encefalopati og tidlig måling af ammoniakniveauer, hvis patienten udvikler uforklarlige ændringer i mental status under behandling med deferasirox, især hos børn.

3.2 Stigninger i leverfunktionstest

Stigninger i leverfunktionstest er blevet observeret hos patienter i behandling med deferasirox. Der er efter markedsføring indrapporteret tilfælde af leversvigt hos patienter behandlet med deferasirox, enkelte gange med dødelig udgang. De fleste rapporter om leversvigt involverede patienter med betydelige komorbiditeter, herunder allerede eksisterende levercirrhose. Deferasirox' rolle som en medvirkende eller forværende faktor kan imidlertid ikke udelukkes. Hvis der er en vedholdende og progressiv stigning i serumtransaminase niveauer, der ikke kan

skyldes andre årsager, skal deferasirox behandlingen afbrydes. Når årsagen til abnormiteterne i leverfunktionstesten er afklaret eller efter tilbagevenden til normale niveauer, kan behandlingen med deferasirox med en lavere dosis forsigtigt genoptages, efterfulgt af overvejelser om en gradvis dosisstigning.

Krav til monitorering for leverfunktionstest

Monitorering	Frekvens
Serumtransaminaser Bilirubin Alkalisk fosfatase	Serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase skal måles inden behandlingsstart, hver anden uge i løbet af den første måned og derefter månedligt

3.3 Auditiv (nedsat hørelse)

Auditiv (nedsat hørelse) forstyrrelser er blevet indrapporteret hos patienter i behandling med deferasirox, men disse er ikke almindelige.

Auditiv undersøgelse anbefales før påbegyndelse af behandling og herefter i regelmæssige intervaller (hver 12. måned). En dosisreduktion eller afbrydelse kan overvejes, hvis der observeres forstyrrelser under behandlingen.

Monitoring	Frekvens	Handling
Auditiv	Auditiv monitorering anbefales før påbegyndelse af behandling og herefter årligt	Hvis forstyrrelser i hørelsen forekommer under behandlingen, overvej dosisreduktion eller afbrydelse

3.4 Okulære forstyrrelser

Okulære forstyrrelser (uklarheder i linsen) er blevet indrapporteret hos patienter i behandling med deferasirox, men disse er ikke almindelige.

Synstests (inkl. funduskopi) anbefales før påbegyndelse af behandling og herefter i regelmæssige intervaller (hver 12. måned). En dosisreduktion eller afbrydelse kan overvejes, hvis der observeres forstyrrelser under behandlingen.

Monitoring	Frekvens	Handling
Synstests inkl. funduskopi	Monitorering af synet anbefales før påbegyndelse af behandling og herefter årligt	Hvis synsforstyrrelser observeres under behandlingen, overvej dosisreduktion eller afbrydelse

3.5 Overkelering i NTDT

kelatbehandling må kun påbegyndes, når der er bevis for et jernoverskud (LIC ≥ 5 mg Fe/g tørvægt [dw] eller konsekvent serumferritin på >800 $\mu\text{g/l}$). LIC er den fortrukne metode til at bestemme jernbyrden og bør anvendes, når denne er tilgængelig.

Der skal udvises forsigtighed under kelatbehandlingen for at minimere risikoen for overkelering hos alle patienter.

Hos pædiatriske patienter med NTDT bør doseringen ikke overstige 7 mg/kg/dag. Hos disse patienter er tættere monitorering af LIC og serumferritin essentiel for at undgå overkelering. Ud over de månedlige serumferritin vurderinger bør LIC blive monitoreret hver 3. måned, når serumferritin er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Monitorering	Frekvens	Handling
Serumferritin (SF)	Før påbegyndelse af behandling og herefter månedligt	Hvis SF <300 $\mu\text{g/l}$, afbryd behandlingen
Jernkoncentrationen i leveren (LIC)	Alle patienter: Før påbegyndelse af behandling Kun pædiatriske patienter: hver 3. måned hvis SF er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$	Hvis LIC <3 mg Fe/g tørvægt, afbryd behandlingen

4. Andre anbefalinger og tiltag for monitorering

Se venligst nedenstående tabel for tilstande der kræver seponering af behandlingen.

Betragtning	Tilstande der kræver seponering af behandlingen
SF	Konsekvent <500 $\mu\text{g/l}$ (ved transfusionsbetinget jernophobning) eller <300 $\mu\text{g/l}$ (ved NTDT syndrom)
Serumkreatinin	Voksne og pædiatriske: efter dosisreduktion, når serumkreatinin forbliver $>33\%$ over baseline og/eller CrCL $<$ LLN (90ml/min) – henvis endvidere patienten til nefrologisk afdeling og overvej en biopsi
Proteinuri	Vedvarende abnormitet – henvis endvidere patienten til en nyremedicinsk afdeling og overvej en biopsi

Betragtning	Tilstande der kræver seponering af behandlingen
Tubulære markører	Abnormiteter i niveauer af tubulære markører og/eller hvis klinisk indiceret - henvis patienten til en nyremedicinsk afdeling og overvej en biopsi (overvej ligeledes en dosisreduktion)
Serumtransaminaser (ALT og AST)	Vedvarende og tiltagende stigning i leverenzymniveauer
Metabolisk acidose	Udvikling af metabolisk acidose
SJS, TEN eller anden alvorlig hudreaktion (f.eks., DRESS)	Mistanke om alvorlige hudreaktioner (SCAR): seponer straks behandlingen og genoptag ikke behandlingen
Hypersensitivitetsreaktioner (f.eks. anafylaksi, angioødem)	Ved forekomst af reaktion: seponer behandling og indfør passende medicinsk intervention. Genoptag ikke hos patienter, der har oplevet en hypersensitiv reaktion grundet risikoen for anafylaktisk shock.
Syn og hørelse	Forstyrrelser under behandlingen (overvej endvidere dosisreduktion)
Uforklarlig cytopeni	Udvikling af uforklarlig cytopeni

ALT, alanin aminotransferase;

AST, aspartat aminotransferase;

CrCl, kreatinin clearance;

DRESS, lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer;

LLN, nedre normalgrænse;

NTDT, non-transfusion-dependent thalassaemia;

SF, serumferritin;

SJS, Stevens-Johnsons syndrom;

TEN, toksisk epidermal nekrolyse.

Se venligst nedenstående tabel for passende monitorering og sygdomsmarkører.

	Baseline	I den første måned efter påbegyndelse af behandling med deferasirox eller efter en dosisjustering	Månedligt	Hver 3. måned	Årligt
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ For pædiatriske	

	Baseline	I den første måned efter påbegyndelse af behandling med deferasirox eller efter en dosisjustering	Månedligt	Hver 3. måned	Årligt
				patienter kun med NTDT, hvis SF er $\leq 800 \mu\text{g/l}$	
Serumkreatinin	2x	Ugentligt (skal også undersøges ugentligt den første måned efter en dosisjustering)	✓		
Kreatinin clearance og/eller plasma cystatin C	✓	Ugentligt (skal også undersøges ugentligt den første måned efter en dosisjustering)	✓		
Proteinuri	✓		✓		
Serumtransaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase	✓	Hver 2. uge	✓		
Kropsvægt, højde og kønsudvikling	✓				✓ ^b
Hørelses-/synstest (inkl. funduskopi)	✓				✓

LIC, jernkoncentration i leveren;

SF, serumferritin.

^a For patienter med NTDT er LIC den foretrukne metode til at vurdere jernophobning og bør anvendes, når tilgængelig. Der skal udvises forsigtighed hos alle patienter under kelatbehandling for at minimere risikoen for overkelering.

^b Kun for pædiatriske patienter.

Resultaterne af prøverne for serumkreatinin, CrCl, plasma cystatin C, proteinuri, serumferritin, lever transaminaser, bilirubin, and alkalisk fosfatase bør registreres og regelmæssigt vurderes for tendenser. Resultaterne skal også noteres i patientens journal, sammen med baseline niveauer for alle undersøgelser inden behandlingen påbegyndes.

Referencer:

Deferasirox 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.