

Tärkeää muistettavaa Deferasirox STADA -hoidon yhteydessä

Koulutusmateriaali on Fimean tarkastama.

Teksti perustuu Deferasirox STADA -valmisteyhteenvetoon 2020-09-02. Täydelliset tiedot ovat saatavilla sivustolla www.fimea.fi, jossa valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat kokonaisuudessaan.

Tärkeää tietoa:

Tämä ohje koskee ainoastaan deferasiroksi -kalvopäällystettyjä tabletteja, joiden vahvuus on 90mg/ 180mg/ 360mg.

Ota huomioon, että kun potilas siirtyy käyttämään deferasiroksia sisältävää toista valmistetta, tulee annos ja annostelutapa muokata tarvittaessa sen mukaan.

Anna potilaillesi Deferasirox STADA -valmisteen käyttöä koskeva potilasopas, joka on osa valmisteen koulutusmateriaalia, sekä täytä potilasoppaan sisältämä hoidon tavoitetta ja käyttöä koskeva kaavake.

Sisällysluettelo

Indikaatiot¹	2
Deferasirox STADA -hoidon aloittaminen	2
Deferasirox STADA -kalvopäällystettyjen tablettien annostelu potilailla, joilla on verensiirrosta johtuva raudan ylimäärä	3
Deferasirox-kalvopäällystettyjen tablettien annostelu potilaille, joilla on verensiirrosta riippumatonta raudan kertymistä (NTDT)	4
Potilaiden seuranta deferasiroksihoidon aikana¹	5
Maksan turvallisuusprofiili	6
Munuaisten turvallisuusprofiili	7
Viitteet	9
Haittavaikutuksista ilmoittaminen	9

Indikaatiot¹

Kroonisesti lisääntynyt raudan kertyminen

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

Deferasirox Stada on lisäksi tarkoitettu käytettäväksi verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoitoon myös silloin kun deferoksamiinihoito on kontraindisoitu tai riittämätön seuraavissa potilasryhmissä:

- 2–5-vuotiaat pediatriiset potilaat, joilla on beetatalasemia major ja usein annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa).
- Yli 2-vuotiaat pediatriiset ja aikuiset potilaat, joilla on beetatalasemia 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 talasemia

Deferasiroksi on lisäksi tarkoitettu hoitamaan kroonisesti lisääntynyttä raudan kertymistä 10-vuotiailla ja sitä vanhemmilla potilailla, joilla on verensiirrosta riippumaton talasemia, kun kelaattihoitoa tarvitaan ja hoito deferoksamiinilla on kontraindisoitu tai riittämätön.

Deferasirox STADA -hoidon aloittaminen

Ennen hoidon aloitusta

Tutkimus	Kokeet/ tutkimukset ennen hoidon aloitusta ¹
Seerumin ferritiini	✓
LIC – vain potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia (NTDT) ^a	✓
Seerumin kreatiniini	X2
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C	✓
Proteinuria	✓
Muut munuaistiehyiden toiminnan merkit (kuten glukosuria ei-diabeetikoilla ja alhaiset kalium-, fosfaatti-, magnesiumtasot tai seerumin uraatti, fosfaturia, aminoasiduria)	Tarvittaessa
Seerumin transaminaasit [alaniiniaminotransferaasi (ALAT) ja aspartaati-aminotransferaasi (ASAT), bilirubiini, alkalinen fosfataasi]	✓
Kuulon ja näön tutkimukset	✓
Kehon paino, pituus ja sukupuolinen kehitys (lapsilla ja nuorilla)	✓

- a. Potilaille, joilla on verensiirrosta riippumaton talassemia (NTDT), LIC on suositeltu määritysmetodi, kun raudan kertyminen on lisääntynyt ja metodia tulee käyttää, mikäli se on saatavilla. Tarkkaavaisuutta vaaditaan kelaattihoidon aikana ylikelatoitumisen riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla.

Potilaita tulee seurata säännöllisesti ennen deferasi-roksin annostelua ja sen aikana, jotta ylikelatoitumisen riski voidaan minimoida ja jotta maksaan, munuaisiin, silmiin, korviin sekä kehittymiseen (lapsilla ja nuorilla) kohdistuvat haittavaikutukset voidaan havaita hyvissä ajoin (ks. myös taulukko sivulla 10). Testitulokset tulee säästää ja niitä tulee tutkia säännöllisesti suuntauksien havaitsemiseksi.

Deferasirox STADA -kalvopäällystettyjen tablettien annostelu potilailla, joilla on verensiirrosta johtuva raudan ylimäärä

Aloitussannos (mg/kg/vrk)	Annosmuutoksen vaiheet ^a (joka 3-6:s kuukausi) tarvittaessa tavoitearvon saavuttamiseksi
Suosittelun aloitusannos: 14 mg/kg/vrk 20 yksikön jälkeen (noin 100 ml/kg) PRBC tai seerumin ferritiini >1 000 µg/l	Kun S-Ferritiini >2 500 µg/l:
Potilaat, joiden korkeita rauta-arvoja ei ole tarpeen pienentää ja PRBC <7 ml/kg/kuukausi (noin 2 yksikköä/kuukausi tai aikuisilla sen alle) saavat: 7 mg/kg/vrk	Annoksen suurentaminen asteittain, jos 3,5 - 7 mg/kg maksimitasoon 28 mg/kg/vrk
Potilaat, joiden korkeita rauta-arvoja on tarpeen pienentää ja PRBC >14 ml/kg/kuukausi (n. >4 yksikköä/kuukausi aikuiselle) saavat: 21 mg/kg/vrk	Jos riittävää kontrollia ei saavuteta annoksilla, jotka ylittävät 21 mg/kg, ei hoitoa näillä annoksilla pidä jatkaa, vaan mahdollisia muita hoitovaihtoehtoja tulee harkita.
Potilaat, joiden deferoksamiinihoito on jo hyvin hallinnassa. 1/3 deferoksamiiniannoksesta	
Jos annos on <14 mg/kehonpainokilo/vrk ja haluttua vaikutusta ei saavuteta, tulee annoksen suurentamista harkita.	
PRBC = erytrosyyttipitoisuus, S-Ferritiini = seerumin ferritiini	

Lapset ja nuoret, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista

Annossuositukset 2-17-vuotiaille lapsille, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, ovat samat kuin aikuispotilaille.

2-5-vuotiaille lapsilla, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, on altistuminen vähäisempää kuin aikuisilla. Tämän takia nämä lapset voivat tarvita suurempia annoksia kuin aikuispotilaat.

Annoksen pienentäminen^b (joka 3–6:s kuukausi) ylikelatoitumisen välttämiseksi**Keskeytä**

Jos tavoitetaso

S-Ferritiini = 500 – 1 000 µg/l saavutetaan

tai

S-Ferritiini on jatkuvasti <2 500 µg/l

potilailla, joita hoidetaan annoksella >21 mg/kg/vrk, ja ferritiinitaso pienenee ajan mittaan:

annoksen pienentäminen

3,5-7 mg/kg/vrkHarkitse hoidon keskeyttämistä, kun
S-Ferritiini jatkuvasti <500 µg/l

Huomioi myös tiedot annoksen pienentämisestä perustuen maksan toimintaan ja munuaisarvoihin. (sivut 6 ja 7)

- a. Annoksen suurentamista tulee punnita ainoastaan, jos potilas sietää lääkettä hyvin.
- b. Annoksen pienentämistä tai tiuhempaa munuais- ja maksantoiminnan sekä seerumin ferritiinitasojen seurantaa suositellaan hoitajaksojen aikana, kun käytetään suuria annoksia ja kun seerumin ferritiinitasot ovat lähellä tavoitetasoa.

Aloitusannoksen tulee kuitenkin olla sama kuin aikuisilla, minkä jälkeen annosta on muutettava yksilöllisesti.

S-Ferritiinin seurantaa suositellaan kuukausittain, jotta potilaan hoitovaste voidaan todeta, sekä ylikelatoitumisen riski voidaan minimoida.

Deferasirox-kalvopäällystettyjen tablettien annostelu potilaille, joilla on verensiirrosta riippumatonta raudan kertymistä (NTDT)

Aloitusannos (mg/kg/vrk)	Annosmuutos^{a, b} (joka 3–6:s kuukausi) jos LIC tai S-Ferritiini on jatkuvasti koholla (eikä osoita laskevaa suuntausta)
Kun LIC ≥ 5 mg Fe kuivapainogrammaa kohti tai S-Ferritiini on jatkuvasti >800 µg/l: 7 mg/kg/vrk	Kun LIC ≥ 7 mg Fe -kuivapainogrammaa kohti tai S-Ferritiini on jatkuvasti >2 000 µg/l: Annoksen suurentaminen asteittain jos 3,5-7 mg/kg/vrk maksimitasoon 14 mg/kg/vrk aikuisilla ja korkeintaan 7 mg/kg/vrk lapsilla ja nuorilla

LIC = maksan rautapitoisuus, **S-Ferritiini** = seerumin ferritiini

Lapset ja nuoret, joilla on verensiirrosta riippumaton talassemia (NTDT)¹

Lapsilla annos ei saa ylittää 7 mg/kg/vrk. LIC-arvoa tulee seurata joka kolmas kuukausi, jos seerumin ferritiini on ≤800 µg/l ylikelatoitumisen välttämiseksi.¹

Annoksen pienentäminen ^c (joka 3–6:s kuukausi) ylikelatoitumisen välttämiseksi	Keskeytä
Kun LIC <7 mg Fe kuivapainogrammaa kohden tai S-Ferritiini on jatkuvasti ≤2 000 µg/l: laske asteittain, jos 3,5 - 7 mg/kg/vrk	Kun LIC <3 mg Fe kuivapainogrammaa kohden tai S-Ferritiini on jatkuvasti <300 µg/l tulee hoito keskeyttää. NTDT-potilaille suositellaan vain yhtä hoitojaksoa deferasioksilla
Huomioi myös tiedot annoksen pienentämisestä, mikä perustuu maksan toimintaan ja munuaisarvoihin. (sivut 6 ja 7)	

- Potilaille, joiden LIC-arvoa ei ole analysoitu tai seerumin ferritiini on ≤2 000 µg/l ei annos saa ylittää 7 mg/kg.
- Annoksen suurentamista tulee harkita ainoastaan, jos potilas sietää lääkettä hyvin.
- Annoksen pienentämistä tai tiuhempaa munuais- ja maksantoiminnan sekä seerumin ferritiinitasojen seuranta suositellaan hoitojakson aikana, kun käytetään suuria annoksia ja kun seerumin ferritiinitasot ovat lähellä tavoitetasoa.

VAROITUS!

Tiedot lapsista, joilla on verensiirrosta riippumaton talassemia (NTDT), ovat erittäin rajalliset. Tämän seurauksena tulee deferasioksihoitoa seurata usein, jotta haittavaikutukset voidaan havaita ja raudan kertymistä seurata. Yhtä hoitojaksoa suositellaan potilaille, joilla on NTDT. Tämän lisäksi lääkärin tulee olla tietoinen, että deferasioksin pitkäaikaisaltistuksen seuraukset lapsilla, joilla on verensiirrosta riippumaton talassemia ja raudan varastoituminen on lisääntynyt voimakkaasti, eivät ole toistaiseksi tiedossa.¹

Potilaiden seuranta deferasioksihoidon aikana¹

Seuraa potilaita säännöllisesti seuraavien seikkojen osalta deferasioksihoidon aikana.

	Ensimmäinen hoitokuukausi	Kuukausittain	Joka kolmas kuukausi	Vuositain
Seerumin ferritiini		✓		
LIC – vain potilaille, joilla on verensiirrosta riippumaton talassemia (NTDT) ^a			✓ (vain lapsille ja nuorille, joiden S-Ferritiini ≤ 800 µg/l)	
Seerumin kreatiniini	Viikoittain ^b	✓		
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C	Viikoittain ^b	✓		
Proteinuria		✓		
Muut munuaistiehyiden toiminnan merkit kuten		Tarvittaessa		

glykosuria ei-diabeetikoilla ja alhaiset kalium-, fosfaatti-, magnesiumtasot tai seerumin uraatti, fosfaturia, aminoasiduria

Seerumin transaminaasit, bilirubiini, alkalinen fosfataasi

Joka toinen viikko



Kuulon ja näön tutkimukset



Kehon paino, pituus ja sukupuoli kehitys (lapsilla ja nuorilla)



- a. LIC on suositeltu määritysmenetelmä, kun raudan kertyminen on lisääntynyt, ja metodologia tulee käyttää, mikäli se on saatavilla. Tarkkaavaisuutta vaaditaan kelaattihoidon aikana ylikelatoitumisen riskin minimoimiseksi näillä potilailla¹
- b. Seuraa myös viikoittain ensimmäisen kuukauden ajan annosmuutoksen jälkeen.

Tulokset ja kaikkien testien lähtöarvot on merkittävä potilastietokirjaan ja arvioitava säännöllisesti suuntauksien havaitsemiseksi.

Maksan turvallisuusprofiili

Maksan toiminnan määrittäminen

- Kohonneita maksan toiminnan arvoja on esiintynyt deferasioksilla hoidetuilla potilailla
- Maksan vajaatoimintaa, joka on joskus johtanut kuolemaan, on raportoitu deferasioksilla hoidetuilla potilailla. Useimmat maksan vajaatoimintaa koskevat raportit liittyivät potilaisiin, joilla oli merkittäviä samanaikaisia sairauksia, mukaan lukien aiempi krooninen maksasairaus (mukaan lukien maksakirroosi ja hepatiitti C) sekä useampien elinten vajaatoimintaa.
- Deferasiroksin roolia myötävaikuttavana tai raskauttavana tekijänä ei voida poissulkea.

Seuraa seerumin transaminaaseja, bilirubiinia ja alkalisia fosfataaseja ennen hoitoa, joka toinen viikko ensimmäisten hoitokuukausien aikana ja sen jälkeen kuukausittain.

- Lopeta hoito, jos seerumin transaminaasiarvot kohoavat jatkuvasti ja asteittain.

Ota huomioon hyperammoneminen enkefalopatia ja mittaa ammoniakkitasot varhaisessa vaiheessa potilailla, erityisesti lapsilla, joiden henkinen tila muuttuu ilman selvää syytä deferasiokshoidon aikana.

Deferasiroksia **ei suositella** potilaille, joilla on ennestään vakava maksasairaus (Child-Pugh luokka C).

Suosituksset alentuneessa maksantoiminnassa:

Potilailla, joiden maksantoiminta on kohtalaisesti alentunut (Child-Pugh -luokka B) tulee annosta alentaa merkittävästi (alle 50 % suositellusta aloitusannoksesta potilaille, joilla on normaali maksantoiminta), jota seuraa asteittainen nosto 50 %:iin suositellusta hoitoannoksesta potilailla, joiden maksantoiminta on normaali. Deferasiroksia tulee käyttää varoen näille potilaille.

Munuaisten turvallisuusprofiili

Deferasiroksin annostelu saattaa johtaa kohonneisiin seerumin kreatiniiniarvoihin. Deferasiroksin käytön yhteydessä on raportoitu akuutteja munuaisten vajaatoimintatapauksia, mikä on vaatinut satunnaista tai jatkuvaa dialyysia.

Seerumin kreatiniinin ja kreatiniinipuhdistuman seuranta¹

Suositellaan, että ennen hoidon aloitusta määritetään kaksoiskokeella **seerumin kreatiniini, kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C** -tasot.

Deferasiroksi on vasta-aiheinen potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on <60 ml/min.

Seurantaa tulee suorittaa **kerran viikossa ensimmäisen kuukauden ajan, hoidon aloituksen tai annosmuutoksen jälkeen ja sen jälkeen kerran kuussa.**

Munuaistoiminnan seuranta ja soveltuvat toimenpiteet¹

- **Laske annosta 7 mg/kg/vrk**, jos seerumin kreatiniiniarvo nousee kahdella peräkkäisellä käynnillä eikä nousua voida yhdistää johonkin toiseen seikkaan.
 - **Aikuisilla:** >33% yli perusarvon ja kreatiniinipuhdistuma on <LLN (= lower limit of the normal range, alle normaaliraja-arvon 90 ml/min)
 - **Lapsilla ja nuorilla:** Joko >ULN (= lapsen ikää vastaava ylempi normaaliraja-arvo), ja/tai mikäli kreatiniinipuhdistuma laskee <LLN (= lower limit of the normal range, alle normaaliraja-arvon <90 ml/min).
- **Keskeytä** hoito annoksen muuttamisen jälkeen, jos
 - Seerumin kreatiniini on edelleen >33% yli perusarvon, ja/tai
 - Kreatiniinipuhdistuma <LLN (= lower limit of the normal range, alempi normaaliraja-arvo 90 ml/min).
- **Annoksen pienentämistä ja hoidon keskeyttämistä** voidaan myös harkita, jos tubulustoiminnan merkkiaineiden tasoissa esiintyy poikkeamia:
 - Proteinuria (testi tulee tehdä ennen hoidon aloitusta ja sen jälkeen kuukausittain)
 - Glukosuria ei-diabeetikoilla sekä alaiset seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesiumtasot tai uraatti, fosfaturia, aminoasiduria (seuraa tarvittaessa).

Talassemiaa sairastavilla lapsilla voi olla lisääntynyt riski saada renaalinen tubulopatia (erityisesti metabolinen asidoosi).

- **Ohjaa** potilas munuaistautien erikoislääkärille ja harkitse munuaisbiopsiaa: jos seerumin kreatiniiniarvo on merkittävästi koholla ja muita poikkeavia arvoja mitataan (esim. proteinuria, Fanconin oireyhtymän merkkejä) annoksen pienentämisestä tai hoidon keskeyttämisestä huolimatta
- Soveltuvasta nesteytyksestä on huolehdittava potilailla, joilla on ripuli tai jotka oksentavat.

Potilailla, joilla on aiempi munuaissairaus, ja potilailla, joita hoidetaan munuaisten toimintaa estävillä lääkkeillä, voi olla suurempi riski saada komplikaatioita.

Kreatiniinipuhdistuman määrittämisessä käytettävät menetelmät¹

Menetelmän valinnan jälkeen sitä tulee noudattaa kaikissa tutkimuksissa. Kreatiniinipuhdistuma voidaan määrittää seuraavasti:

Aikuiset

▪ Cockcroft-Gault -kaava²

Cockcroft-Gault- kaavassa käytetään kreatiniiniarvoa ja potilaan painoa ja ikää kreatiniinipuhdistuman laskemiseen.

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

Naispotilailla kerrotaan kreatiniinipuhdistuma lisäksi luvulla 0,85.

^a. Jos seerumin kreatiniini ilmastaan yksikössä mmol/l eikä mg/dl, vakion tulee olla 815 eikä 72.

▪ CKD-EPI -kaava^{3,4}

Yleisenä käytäntönä ja kansanterveydellisestä näkökulmasta CKD-EPI-yhtälöä käytetään mieluiten Pohjois-Amerikassa, Euroopassa ja Aasiassa vertailuna uusiin yhtälöihin kaikissa näissä paikoissa.

$$\text{Glomerulussuodosnopeus (GFR)} = 141 \times \min(\text{Scr/K}, 1)^\alpha \times \max(\text{Scr/K}, 1)^{1,209} \times 0,993^{\text{ikä}}$$

Naisilla arvo kerrotaan lisäksi luvulla 1,018, tummaihoisilla henkilöillä luvulla 1,159.

Scr = seerumin kreatiniini (mg/dl); **K** = 0,7 naisille ja 0,9 miehille; **α** = -0,329 naisille ja -0,411 miehille; **min** = Scr/K:n pienin arvo tai 1; **max** = Scr/k:n suurin arvo tai 1

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Lapset ja nuoret

Schwartzin kaava⁵

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

Seerumin kreatiniini tulee määrittää Jaffen menetelmän mukaisesti.

^b. Vakio on 0,55 lapsille iältään 2-12 sekä 13-vuotiaille ja sitä vanhemmille tytöille, tai 0,70 vähintään 13-vuotiaille pojille.

Viitteet

1. Deferasirox STADA Valmisteyhteenvedo.
2. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16(1): 31–41.
3. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. 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). A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009; 150(9): 604–612.
5. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. Pediatr Clin North Am. 1987; 34(3): 571–590.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan (ks. yhteystiedot alla). Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

www-sivusto: www.fimea.fi Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri PL 55, 00034 FIMEA	STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike PL 1310, 00101 Helsinki stada@stada.fi
---	---