

Viktig information att komma ihåg när du behandlar med Deferasirox STADA

Utbildningsmaterial är granskat av Fimea.

Texten är baserad på Deferasirox STADA produktresumé 2020-09-02. För fullständig information hänvisas till www.fimea.fi där produktresumé och bipacksedeln finns i sin helhet.

Viktig information:

Denna guide gäller endast deferasirox filmdragerade tabletter med styrkan 90 mg/180 mg/360 mg.

Observera att när patienter byter från eller till andra beredningsformer av läkemedel som innehåller deferasirox, måste dosen och typen av administrering justeras i enlighet med detta vid behov.

Vänligen ge dina patienter patientguiden för användning av Deferasirox STADA, som också är en del av utbildningsmaterialet för denna produkt, och fyll i behandlingsmålet och frågeformuläret för behandling som ingår i patientguiden.

Innehåll

Indikationer¹	2
Inleda behandling med Deferasirox STADA	2
Dosering av Deferasirox STADA filmdragerade tabletter för patienter med transfusionsberoende järnöverskott	3
Dosering av deferasirox filmdragerade tabletter för patienter med icketransfusionsberoende talassemi (NTDT)	4
Övervakning av patienter under behandling med deferasirox¹	5
Lever säkerhetsprofil	6
Renal säkerhetsprofil	7
Referenser	9
Rapportering av biverkningar	9

Indikationer¹

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.

Inleda behandling med Deferasirox STADA

Innan behandlingen startar

Undersökning	Mätningar/undersökningar före behandlingsstart ¹
S-Ferritin	✓
LIC – endast för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT) ^a	✓
S-Kreatinin	X2
Kreatininclearance och/eller plasma-cystatin C	✓
Proteinuri	✓
Andra markörer för funktion i njurtubuli (såsom glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminoaciduri)	Vid behov
Serumtransaminaser [alaninaminotransferas (ALAT) och aspartataminotransferas (ASAT)], bilirubin, alkaliskt fosfatas	✓
Hörsel- och synundersökning	✓
Kroppsvikt, längd och könsutveckling (barn och ungdomar)	✓

- a. För patienter med icke-transfusionsberoende talassemi (NTDT) är LIC den föredragna bestämningsmetoden vid ökad järninlagring och bör användas där den finns tillgänglig. Försiktighet bör iakttas under ke-
latbehandling för att minimera risken för överkelatering hos alla patienter.

Patienten bör övervakas regelbundet före och under administrering av deferasirox för att minimera risken för överkelatering och för att upptäcka biverkningar på lever, njurar, ögon, öron och utveckling (hos barn och ungdomar) i ett tidigt skede (se även tabell på sidan 10). Testresultaten skall sparas och bedömas regelbundet för att kunna se trender

Dosering av Deferasirox STADA filmdragerade tabletter för patienter med transfusionsberoende järnöverskott

Startdos (mg/kg/dag)	Steg för dosjustering ^a (var 3-6:e månad) vid behov för att nå målvärdet
Rekommenderad startdos: 14 mg/kg/dag Efter 20 enheter (ca. 100 ml/kg) PRBC eller S-Ferritin >1 000 µg/l	När S-Ferritin >2 500 µg/l: Dosjusteringar i steg om 3,5 till 7 mg/kg till maximalt 28 mg/kg/dag
Patienter som inte kräver minskning av för höga järnnivåer krävs och PRBC <7 ml/kg/månad (omkring 2 enheter/månad eller därunder för en vuxen) får: 7 mg/kg/dag	
Patienter som kräver minskning av för höga järnnivåer och PRBC >14 ml/kg/månad (ca. >4 enheter/månad för en vuxen) får: 21 mg/kg/dag	
Patienter som redan är välkontrollerade på behandling med deferoxamin. 1/3 av deferoxamindosen Om dosen är <14 mg/kg/dag kroppsvikt och tillräcklig effekt inte erhålls, bör en ökning övervägas.	Om tillfredsställande kontroll inte uppnås vid doser över 21 mg/kg ska behandling med dessa doser inte fortsätta utan alternativa behandlingsmöjligheter bör om möjligt övervägas.
PRBC = erytrocytkoncentrat, S-Ferritin = serumferritin	

Barn och ungdomar med järninlagring orsakad av blodtransfusioner

Dosrekommendationerna för barn i åldern 2-17 år med transfusionsorsakad järninlagring är desamma som för vuxna patienter.

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.

Dosminskning^b (var 3–6 månad) för att undvika överkelatering	Avbryt
Om målintervallet S-Ferritin = 500 – 1 000 µg/l nås eller S-Ferritin konsekvent <2 500 µg/l med en minskande tendens hos patienter som behandlas med >21 mg/kg/dag: dosminskning med 3,5 till 7 mg/kg/dag	Överväg behandlingsavbrott vid S-Ferritin varaktigt <500 µg/l
Observera även informationen om dosreduktion baserat på leverfunktion och njurvärden. (sidan 6 och 7)	

- a. Dosökning bör endast övervägas om patienten tolererar läkemedlet väl.
b. Dosreduktion eller tätare kontroller av njur- och leverfunktion samt serumferritinnivåer rekommenderas under behandlingsperioder med höga doser och när serumferritinnivåer ligger nära målintervallet.

Ikke desto mindre bör initialdosen vara densamma som för vuxna, följt av individuella dosjusteringar.

Månatlig kontroll av S-Ferritin rekommenderas för bedömning av patientens behandlingssvar och för att minimera risken för överkelatering.

Dosering av deferasirox filmdragerade tabletter för patienter med icke-transfusionsberoende talassemi (NTDT)

Startdos (mg/kg/dag)	Dosjustering^{a, b} (var 3–6:e månad) om LIC eller S-Ferritin är konsekvent förhöjda (och inte visar på en nedåtgående trend)
När LIC ≥ 5 mg Fe/g torrsvikt eller S-Ferritin konsekvent >800 µg/l:	När LIC ≥ 7 mg Fe/g torrsvikt eller S-Ferritin konsekvent >2 000 µg/l:
7 mg/kg/dag	dosökning i steg om 3,5 till 7 mg/kg/dag till maxdos 14 mg/kg/dag för vuxna och upp till 7 mg/kg/dag hos barn och ungdomar.

LIC = järnkonzentration i lever, **S-Ferritin** = Serum ferritin

Barn och unga med icke-transfusionsberoende talassemi (NTDT)¹

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.¹

Dosminskning^c (var 3–6 månad) för att undvika överkelatering	Avbryt
När LIC <7 mg Fe/g torrsvikt eller S-Ferritin konsekvent ≤2 000 µg/l: minska i steg om 3,5 - 7 mg/kg/dag	När LIC <3 mg Fe/g torrsvikt eller S-Ferritin konsekvent <300 µg/l ska behandlingen avbrytas. Till patienter med NTDT rekommenderas endast en behandlingsomgång med deferasirox
Observera även informationen om dosreduktion baserat på leverfunktion och njurvärden. (sidan 6 och 7)	

- a. 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 endast övervägas om patienten tolererar läkemedlet väl.
c. Dosreduktion eller tätare kontroller av njur- och leverfunktion samt serumferritinnivåer rekommenderas under behandlingsperioder med höga doser och när serumferritinnivåer ligger nära målintervall.

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.¹

Övervakning av patienter under behandling med deferasirox¹

Övervaka patienten regelbundet för följande parametrar under behandling med deferasirox.

	Första månaden efter behandlingsstart	Varje månad	Var tredje månad	Varje år
S-Ferritin		✓		
LIC - endast för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT) ^a			✓ (endast för barn och ungdomar med S-Ferritin ≤800 µg/l)	
S-Kreatinin	Varje vecka^b	✓		
Kreatininclearance och/eller plasma-cystatin C	Varje vecka^b	✓		
Proteinuri		✓		
Andra markörer för funktion i njurtubuli såsom glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer kalium, fosfat, magnesium		Vid behov		

eller urat i serum, fosfaturi, aminoaciduri

serumtransaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfat

Varannan vecka

✓

Hörsel- och synundersökning

✓

Kroppsvikt, längd och könsutveckling (barn och ungdomar)

✓

- a. LIC är den föredragna bestämningsmetoden vid ökad järninlagring och bör användas där den finns tillgänglig. Försiktighet bör iaktas under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering hos¹
- b. Kontrollera också varje vecka under den första månaden efter dosändring.

Resultaten ska noteras i patientjournalen, med baslinjevärden för alla testerna och bedömas regelbundet för att kunna se trender.

Leversäkerhetsprofil

Bedömning av leverfunktion

- Förhöjda leverfunktionsvärden har förekommit hos patienter som behandlas med deferasirox
- Leversvikt, ibland med dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som behandlats med deferasirox. De flesta rapporterna om leversvikt gällde patienter med signifikant komorbiditet inklusive redan förekommande kroniska leversjukdomar (inklusive levercirrhos och hepatit C) samt fleraorgansvikt.
- Deferasirox roll som bidragande eller försvårande faktor kan inte uteslutas

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

- Avbryt behandlingen vid kvarstående och progressiv ökning av serumtransaminaser.

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.

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

Rekommendationer vid nedsatt leverfunktion:

Hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) ska dosen reduceras markant (under 50 % av den rekommenderade startdosen för patienter med normal leverfunktion), följt av en gradvis ökning upp till 50% av den rekommenderade behandlingsdosen för patienter med normal leverfunktion. Deferasirox skall användas med försiktighet till dessa patienter.

Renal säkerhetsprofil

Administrering av deferasirox kan leda till förhöjt serumkreatinin. Fall av akut njursvikt har rapporterats vid användning av deferasirox, som krävt tillfällig eller bestående dialys.

Monitorering av serumkreatinin och kreatininclearance¹

Det rekommenderas att man bestämmer **serumkreatinin** i dubbelprov, **kreatinin clearance och/eller plasmacystatin C-nivåer före terapistart**.

Deferasirox är kontraindicerat hos patienter med kreatininclearance <60 ml/min.

Kontroller bör göras en **gång i veckan under den första månaden, efter behandlingsstart eller efter en dosändring** och därefter en gång i månaden.

Kontroll av njurfunktionen och lämpliga åtgärder¹

- **Sänk dosen med 7 mg/kg/dag**, om serumkreatininvärdet ökar vid två besök i följd och som inte kan kopplas till annan orsak
 - **Hos vuxna:** >33% över baslinjevärdet och kreatininclearance är <LLN (= lower limit of the normal range, undre normalvärdesgräns 90 ml/min)
 - **Hos barn och ungdomar:** Antingen till >ULN (= övre normalvärdesgräns för barnets ålder), och/eller om kreatininclearance faller till <LLN ((= lower limit of the normal range, undre normalvärdesgräns <90 ml/min).
- **Avbryt** behandlingen efter dosreduktion om
 - Serumkreatinin kvarstår på >33% över baslinjevärdet, och/eller
 - Kreatinin clearance <LLN (= lower limit of the normal range, undre normalvärdesgräns 90 ml/min).
- **Dosreduktion** och **utsättning** kan också övervägas om avvikelser i nivåer av markörer för tubulär funktion tillstöter:
 - Proteinuri (provtagning ska utföras innan behandling och därefter månatligen)
 - Glykosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer av serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (kontrollera efter behov).

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

- **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
- Adekvat hydrering måste upprätthållas hos patienter som får diarré eller kräkningar

Patienter med befintlig njursjukdom och patienter som behandlas med läkemedel som hämmar njurfunktionen kan löpa högre risk för komplikationer.

Metoder för bestämning av kreatininclearance¹

Efter val av metod bör man hålla sig till denna vid alla undersökningar. Bestämning av kreatininclearance kan utföras enligt följande:

Vuxna

▪ Cockcroft-Gault formeln²

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

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

För kvinnliga patienter multipliceras kreatininclearancen dessutom med 0,85.

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

▪ CKD-EPI-ekvationen^{3,4}

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.

$$\text{Glomerulär filtrationshastighet (GFR)} = 141 \times \min(\text{Scr}/K, 1)^\alpha \times \max.(\text{Scr}/K, 1)^{1,209} \times 0,993^{\text{ålder}}$$

För kvinnor multipliceras värdet dessutom med 1,018, för mörkhyade personer med 1,159.

Scr = serumkreatinin (mg/dl); **K** = 0,7 för kvinnor och 0,9 för män; **α** = -0,329 för kvinnor och -0,411 för män; **min** = det lägsta värdet av Scr/K eller 1; **max** = det högsta värdet av Scr/k eller 1

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Barn och ungdomar

Schwartz formel⁵

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

S-Kreatinin ska mätas enligt Jaffe-metod.

^b. Konstanten är 0,55 för barn i åldern 2-12 och flickor från 13 år och uppåt, eller 0,70 för pojkar från 13 år och uppåt.

Referenser

1. Deferasirox STADA Produktresumé.
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.

Rapportering av biverkningar

Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt (se detaljer nedan). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

webbplats: www.fimea.fi Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Biverkningsregistret PB 55, 00034 FIMEA	STADA Nordic ApS, filial i Finland PB 1310, 00101 Helsingfors stada@stada.fi
---	--