

Viktig information att komma ihåg när du behandlar med Deferasirox Teva (deferasirox)

För fullständig information hänvisas till www.fass.se där produktresumén finns i sin helhet.

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:

- 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

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.

Kontraindikationer¹

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

Inleda behandling med Deferasirox Teva (deferasirox)

Innan behandlingen startar

Undersökningar före behandlingsstart ¹	
Undersökning	Före behandlingsstart
S-Ferritin	✓
LIC – endast för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)	✓
S-Kreatinin	x2
Kreatininclearance och/eller plasma-cystatin C	✓
Proteinuri	✓
Serumtransaminas (ALAT och ASAT)	✓
Bilirubin	✓
Alkaliskt fosfatas	✓
Hörselundersökning	✓
Synundersökning	✓
Vikt och längd	✓
Könsmognad (barn)	✓
Genomgång av all samtidig medicinering för att undvika interaktioner	Regelbundet samt vid ändringar i dosering och/eller behandling

ALAT = alaninaminotransferas; ASAT = aspartataminotransferas; LIC = järnkonzentration i levern.
Försiktighet bör iakttas för alla patienter under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering.¹

Deferasirox Teva filmdragerade tabletter: 180 och 360 mg

Deferasirox Teva filmdragerade tabletter

Styrkor:

180 mg: Mellanblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt 180.

360 mg: Mörkblå, oval, bikonvex filmdragerad tablett med fasade kanter och märkt 360.

Kan tas på fastande mage eller med en lätt måltid.

Tabletter kan sväljas hela med lite vatten.

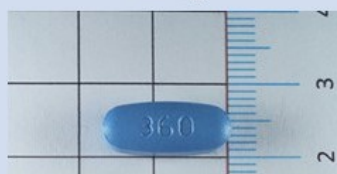
För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Deferasirox Teva filmdragerade tabletter krossas och administreras genom att strös på mjuk mat (t.ex. yoghurt eller äppelmos).

Innehåller inte laktos.

180 mg



360 mg



Dosering av Deferasirox Teva filmdragerade tabletter för patienter med kronisk järninlagring orsakad av blodtransfusioner

Rekommenderad startdos: 14 mg/kg kroppsvikt per dag¹

- Doser >28 mg/kg/dag rekommenderas inte¹
- Följ patienten regelbundet för korrekt behandling¹

Startdos och dosjustering av Deferasirox Teva filmdragerade tabletter för patienter med transfusionsberoende järnöverskott ¹			
INITIERA behandlingen	UPPTITRERA vid behov för att nå målvärdet för S-Ferritin ^a	NEDTITRERA för att undvika överkelatering	AVBRYT Överväg behandlingsavbrott vid S-Ferritin varaktigt <500 µg/l
14 mg/kg kroppsvikt per dag (rekommenderad startdos) ~20 enheter (~100 ml/kg) erythrocytkoncentrat eller S-Ferritin >1 000 µg/l	Öka i steg om 3,5-7 mg/kg/dag	Minska dosen i steg om 3,5-7 mg/kg/dag vid S-Ferritin 500-1 000 µg/l eller monitorera njur- och leverstatus samt S-Ferritin noggrant	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 när S-Ferritin varaktigt <2500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid eller monitorera njur- och leverstatus samt S-Ferritin noggrant	
Patienter som redan är välkontrollerade på behandling med deferoxamin En startdos av Deferasirox Teva filmdragerade tabletter som numeriskt är en tredjedel av deferoxamindosen kan övervägas	Öka i steg om 3,5-7 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 när S-Ferritin varaktigt <2 500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid eller monitorera njur- och leverstatus samt S-Ferritin noggrant	

^aDosökning bör dessutom endast övervägas om patienten tolererar läkemedlet väl.

Pediatriska patienter med järninlagring orsakad av blodtransfusioner¹

- Dosrekommendationerna för barn i åldern 2-17 år med transfusionsorsakad järninlagring är desamma som för vuxna patienter.
- Månatlig kontroll av S-Ferritin rekommenderas för bedömning av patientens behandlingssvar och för att minimera risken för överkelatering.
- Vid beräkning av dosen måste hänsyn tas till barnets viktförändring över tid.

- 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 individuell titrering följer senare.

Dosering av Deferasirox Teva filmdragerade tabletter för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)

Rekommenderad startdos: 7 mg/kg kroppsvikt per dag¹

- Doser >14 mg/kg/dag rekommenderas inte¹
- Till patienter med NTDT rekommenderas endast en behandlingsomgång med deferasirox¹
- Följ patienten regelbundet för korrekt behandling¹

Startdos och dosjustering av Deferasirox Teva filmdragerade tabletter för patienter med icke transfusionsberoende talassemi ¹			
INITIERA behandlingen	UPPTITERA vid behov för att nå målvärdet för S-Ferritin ^{a, b}	NEDTITERA för att undvika överkelatering	AVSLUTA 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 eller monitorera njur- och leverstatus samt S-Ferritin noggrant	Det finns inga tillgängliga data om förnyad behandling av patienter som ackumulerar järn på nytt efter att ha uppnått en tillfredställande nivå av kroppsjärn, därför kan inte förnyad behandling rekommenderas
LIC ≥5 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent >800 µg/l	LIC ≥7 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent >2 000 µg/l	LIC <7 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent ≤2 000 µg/l	MÅL LIC <3 mg Fe/g torrsvikt ELLER S-Ferritin konsekvent <300 µg/l

LIC = järnkonzentration i levern.

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

^bDosökning bör dessutom endast övervägas om patienten tolererar läkemedlet väl.

Pediatrika NTDT-patienter¹

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 (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.

Överväg behandlingsuppehåll eller utsättande av behandling med Deferasirox Teva i följande situationer

Faktor	Förutsättningar för behandlingsuppehåll eller utsättande av behandling
S-Ferritin	Konstant <500 µg/l vid transfusionsorsakat järnoverskott eller <300 µg/l vid NTDT (vid NTDT rekommenderas inte återbehandling).
S-Kreatinin /Kreatininclearance	Vuxna och barn: När S-Kreatinin efter dosreduktion ligger kvar på mer än 33% över baslinjen och/eller Kreatininclearance under nedre normalgränsen (90 ml/min) – remittera även patienten till njurspecialist och överväg biopsi.
Proteinuri	Kvarstående abnormalitet – remittera även patienten till njurspecialist och överväg biopsi. Överväg även dosreduktion.
Njurtubulimarkörer	Onormala nivåer av njurtubulimarkörer och/eller på klinisk indikation – remittera även patienten till njurspecialist och överväg biopsi. Överväg även dosreduktion.
Leverenzym (serumtransaminaser)	Kvarstående och progressiv ökning av leverenzym.
Metabol acidosis	Utveckling av metabol acidosis.
SJS, TEN, DRESS eller annan allvarlig hudreaktion (SCAR)	Vid misstänkt allvarlig hudreaktion (SCAR). Avbryt behandlingen omedelbart och sätt inte in den igen.
Överkänslighetsreaktioner (t ex anafylaxi, angioödem)	Vid reaktion. Avbryt behandlingen och sätt in lämplig medicinsk åtgärd. På grund av risken för anafylaktisk chock ska behandlingen inte sättas in igen om patienten haft en överkänslighetsreaktion.
Syn och hörsel	Vid syn- eller hörselstörningar under behandlingen. Överväg även dosreduktion.
Oförklarad cytopeni	Utveckling av oförklarad cytopeni.

SJS = Stevens-Johnson syndrom; TEN = toxisk epidermal nekrolys; DRESS = läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom; SCAR = allvarlig hudreaktion

Rekommenderade provtagningar och kontroller före och under behandling med Deferasirox Teva

	Före behandlingsstart	- Första månaden efter behandlingsstart - Efter dosändring	Varje månad	Var tredje månad	Varje år
S-Ferritin	✓		✓		
LIC – endast för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)	✓			✓ för barn med S-Ferritin ≤800 µg/l	
S-Kreatinin	x2	Varje vecka	✓		
Kreatininclearance och/eller plasma-cystatin C	✓	Varje vecka	✓		
Proteinuri	✓		✓		
Leverfunktion (serumtransaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas)	✓	Varannan vecka	✓		
Vikt och längd	✓				✓ barn och ungdomar
Hörsel- och syntest	✓				✓
Könsmognad (barn)	✓				✓
Genomgång av all samtidig medicinerings för att undvika interaktioner	Regelbundet samt vid ändringar i dosering och/eller behandling				

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 prövningar¹

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%.¹ Detta är skälet till att dubbla serumkreatininvärden rekommenderas innan deferasirox sätts in. Under behandlingen kontrollerades serumkreatinin varje månad. Vid behov justerades dosen på grund av serumkreatininökningar enligt beskrivningen nedan.

Resultat från de ettåriga kärnstudierna¹

Under kliniska prövningar sägs 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 var det 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 serumkreatinivärdet efter dosminskning.

Monitorering av serumkreatinin och kreatininclearance¹

Innan behandlingen inleds rekommenderas två provtagningar för kontroll av serumkreatinin. **Serumkreatinin, kreatinin clearance** (beräknat med Cockcroft- Gault- eller MDRD-formeln hos vuxna och med Schwartz-formeln hos barn) och/eller plasmacystatin C-nivåer **ska kontrolleras före behandlingen, varje vecka under den första behandlingsmånaden eller efter ändring av Deferasirox-behandlingen, och därefter varje månad.**

Metoder för bestämning av kreatininclearance¹

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-formeln²

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

Kreatininclearance anges i ml/min

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{ålder}) \times \text{vikt (kg)}}{72^a - \text{serumkreatinin (mg/100ml)}}$$

För kvinnor multipliceras kreatininclearance med 0,85.

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.

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 formel⁵

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

S-Kreatinin ska mätas enligt Jaffe-metod.

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

^aOm S-Kreatinin anges i mmol/l istället för mg/dl ska konstanten vara 815 istället för 72.

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

Kontroller och åtgärder avs. njurar

Deferasirox Teva filmdragerade tabletter: Sänk dosen med 7 mg/kg/dag om serumkreatininvärdet ökar

- Hos vuxna: >33% över baslinjevärdet och kreatininclearance är <LLN (90 ml/min) vid två besök i följd och som inte kan kopplas till annan orsak
- Hos barn: Antingen till >ULN för barnets ålder, eller om kreatininclearance faller till <LLN (<90 ml/min) vid två besök i följd och som inte kan kopplas till annan orsak

Avbryt behandlingen efter dosreduktion om

- Serumkreatinin kvarstår på >33% över baslinjevärdet, och/eller
- CrCl <LLN (<90 ml/min)

Njurens tubulära funktion: Kontroller och åtgärder

- Proteinuri (provtagning ska utföras innan behandling och därefter varje månad)
- Glukosuri hos icke-diabetiker och låga nivåer av S-Kalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (kontrollera vid behov)
- Överväg dosreduktion eller behandlingsavbrott om avvikelser uppstår
- Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med betatalassemi som behandlats med deferasirox

Om det är kliniskt motiverat ska **funktionen hos njurtubuli** kontrolleras (t.ex. proteinuri, glykosuri hos patienter som inte är diabetiker, låga nivåer kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, samt fosfaturi och aminoaciduri)

- Överväg att sänka dosen eller avbryta behandlingen vid onormala värden
- Renal tubulopati har oftast rapporterats hos barn och ungdomar med β -talassemi som behandlas med deferasirox

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

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.

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

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

- Avbryt behandlingen vid kvarstående och progressiv ökning av serumtransaminaser

Rekommendationer vid nedsatt leverfunktion¹

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

För patienter med medelsvår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass B)

- Dosen ska 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.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Referenser:

1. Deferasirox Teva produktresumé.
2. Cockcroft DW, Gault MH. *Nephron*. 1976;16(1):31-41.
3. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. *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)*. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.

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