

Viktig sikkerhetsinformasjon ved behandling med Deferasirox Sandoz (deferasiroks)

Indikasjoner¹

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.

Kontraindikasjoner¹

- 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 ^{1,2}	
Test	Før behandling
SF	X
LIC ^a	X
Serumkreatinin	2xX
CrCl og/eller cystatin C i plasma	X
Proteinuri	X
Serumtransaminaser (ALAT og ASAT)	X
Bilirubin	X
Alkalisk fosfatase	X
Hørselstest	X
Synstest	X
Kroppsvekt og høyde	X
Kjønnsutvikling (pediatriske pasienter)	X

ALAT = alaninaminotransferase; ASAT = aspartataminotransferase; CrCl = kreatininclearance; LIC = jernkonsentrasjon i lever; SF; serumferritin.

^a For 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.¹

Bytte mellom Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter og alternativer av deferasiroks dispergerbare tabletter

Legemidler som inneholder deferasiroks er tilgjengelig i EU som filmdrasjerte tabletter i styrkene 90 mg, 180 mg og 360 mg og som dispergerbare tabletter i styrkene 125 mg, 250 mg, og 500 mg markedsført under forskjellige handelsnavn som generiske alternativer til Deferasirox Sandoz. På grunn av ulike farmakokinetiske profiler er det nødvendig med en 30 % lavere dose av Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter sammenlignet med anbefalt dose for deferasiroks dispergerbare tabletter. For referanse se tilsvarende doser for Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter og deferasiroks dispergerbare tabletter i tabellen under.

Kronisk jernoverskudd etter blodoverføringer:

	Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter	deferasiroks dispergerbare tabletter
Startdose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag
Alternative startdoser	7 mg/kg/dag 21 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag 30 mg/kg/dag
Justeringstrinn	3,5 - 7 mg/kg/dag	5 - 10 mg/kg/dag
Maksimal dose	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag

Ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT):

	Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter	deferasiroks dispergerbare tabletter
Startdose	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag
Justeringstrinn	3,5 - 7 mg/kg/dag	5 - 10 mg/kg/dag
Maksimal dose	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag

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

- Anbefalt startdose: 14 mg/kg/dag kroppsvekt¹
- Doser >28 mg/kg/dag anbefales ikke¹
- Monitorer pasientene regelmessig¹

Startdose med Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter og dosejustering for pasienter med kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer ¹			
INITIER behandlingen	ØK DOSEN om nødvendig for å nå SF behandlingsmålet ^a	REDUSER DOSEN for å unngå overchelatering	AVBRYT vurder avbrudd når SF behandlingsmålet er nådd
14 mg/kg kroppsvekt per dag (anbefalt start dose) 20 enheter (~100 ml/kg) PRBCs eller SF >1 000 µg/l	Doseøkning i trinn på 3,5-7 mg/kg/dag	Reduser dosen i trinn på 3,5-7 mg/kg/dag når SF 500-1 000 µg/l, overvåk nyre- og leverfunksjon og serum ferritinnivåer nøye	SF vedvarende <500 µg/l
7 mg/kg kroppsvekt per dag <7 ml/kg/måned erytrocytt-konsentrat (~<2 enheter/måned for en voksen)	Doseøkning i trinn på 3,5-7 mg/kg/dag		
21 mg/kg kroppsvekt per dag >14 ml/kg/måned PRBCs (~>4 enheter/måned for en voksen)	Doseøkning i trinn på 3,5-7 mg/kg/dag. Vurder alternative behandling om kontroll ikke er oppnådd ved doser >28 mg/kg/dag	Reduser dosen i trinn på 3,5-7 mg/kg/dag når SF er vedvarende <2500 µg/l og viser en synkende trend over tid, overvåk nyre- og leverfunksjon og serum ferritinnivåer nøye	
Pasienter som allerede er godt regulert med deferoksamin En startdose som er én tredjedel (numerisk) av deferoksamin dosen	Doseøkning i trinn på 3,5-7 mg/kg/dag Hvis dosen er <14 mg/kg kroppsvekt per dag og tilstrekkelig effekt ikke oppnås	Reduser dosen i trinn på 3,5-7 mg/kg/dag når SF er vedvarende. <2 500 µg/l og viser en synkende trend over tid, overvåk nyre- og leverfunksjon og serum ferritin-nivåer nøye	

^a I tillegg, doseøkning bør kun vurderes om pasienten tolererer legemidlet godt.

Doseringsinformasjon for Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter

Pediatrike pasienter med kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer¹

- Dosering anbefalingene 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 Sandoz filmdrasjerte tabletter for pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT)

- Anbefalt startdose: 7 mg/kg/dag kroppsvekt¹
- Doser >14 mg/kg/dag anbefales ikke¹
- Det anbefales kun ett behandlingsforløp med Deferasirox Sandoz for pasienter med NTDT¹
- Monitorer pasientene regelmessig¹

Deferasirox Sandoz filmdrasjerte tabletter startdose og dosejusteringer for pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi ¹			
INITIER behandling ^a	ØK DOSEN om nødvendig for å nå SF behandlingsmålet ^{a, b}	REDUSER DOSEN for å unngå overchelatering	AVSLUTT når SF målet er oppnådd
7 mg/kg/dag	Doseøkning i trinn på 3,5-7 mg/kg/dag	Reduser dosen til 7 mg/kg/dag eller mindre overvåk nyre- og leverfunksjon og serum ferritinnivået 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 >2 000 µg/l	LIC <7 mg Fe/g dw ELLER SF vedvarende ≤2 000 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 ≤2 000 µg/l, bør dosen ikke overstige 7 mg/kg/dag.

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

Pediatrike pasienter med NTDT¹

Dosen må ikke overstige 7 mg/kg/dag hos pediatrike pasienter. LIC bør monitoreres hver tredje måned når SF er ≤800 µg/l for å unngå overchelatering.¹

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 pediatrike 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.¹

Overveielser i forbindelse med behandlingsavbrudd med deferasiroks

Faktor	Forutsetning for behandlingsavbrudd
SF	Vurder behandlingsavbrudd hvis SF konsekvent <500 µg/l (ved jernoverskudd etter blodoverføring) eller <300 µg/l (ved NTD-syndromer). Behandling kan gjenopptas når klinisk overvåking viser at det er jernoverskudd.
Serumkreatinin/kreatininclearance	Avbryt behandlingen hos voksne og pediatriske pasienter: når serumkreatinin forblir >33 % over baseline (gjennomsnittlig før behandling) og/eller CrCl <LLN (90 ml/min) etter dosereduksjon. Behandlingen kan gjenopptas avhengig av de individuelle kliniske omstendighetene - henvis også pasienten til nyrespesialist og vurder biopsi.
Proteinuri	Vurder behandlingsavbrudd eller dosereduksjon - henvis også pasienten til en nyrespesialist og vurder biopsi ved vedvarende unormale nivåer.
Tubulære markører	Abnormiteter i nivå av tubulære markører og/eller om klinisk indisert - henvis pasienten til nyrespesialist eller vurder biopsi i tilfeller med vedvarende abnormiteter (vurder også dosereduksjon).
Serumtransaminase (ASAT, ALAT)	Behandlingen bør avbrytes hvis det er en vedvarende og progressiv økning i leverenzymene som ikke kan tilskrives andre årsaker. Behandlingen kan gjenopptas forsiktig med en lavere dose når leverfunksjonen har normalisert seg eller årsaken til unormale leverfunksjonsprøver er avklart.
Metabolisk acidose	Vurder behandlingsavbrudd ved utvikling av metabolsk acidose.
Syn og hørsel	Dersom forstyrrelser merkes i løpet av behandlingen, bør dosereduksjon eller et avbrudd i behandlingen vurderes.
Uforklarlig cytopeni	Seponering bør vurderes ved cytopeni som ikke kan forklares.

Faktor	Forutsetning for behandlingsslutt
SJS, TEN, DRESS eller 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.

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 deferasirox¹

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

^a For ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT) pasienter: Mål jernoverskuddet med LIC. For pasienter med NTDT, LIC er 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.²

Renal sikkerhetsprofil

Resultater fra kliniske studier

Parametre målt i kliniske studier¹

I kliniske studier med deferasiroks, ble det kun inkludert pasienter med serumkreatininnivå innenfor normalområdet for alder og kjønn. Den individuelle baselineverdien for serumkreatinin ble beregnet som gjennomsnitt av to (og for noen pasienter tre) serumkreatininverdier før behandlingen. Gjennomsnittlig intrapatient variasjonskoeffisient for disse to eller tre målingene før behandlingen var ca. 10%.¹ Derfor anbefales gjentatte målinger av serumkreatinin før oppstart av behandling med deferasiroks. I løpet av behandlingen ble serumkreatinin monitorert månedlig, og når indisert, ble dosen justert for økning serumkreatinin slik som beskrevet nedenfor.

Resultater fra de ettårige hovedstudiene¹

I kliniske studier forekom økning i serumkreatinin på >33% ved ≥2 påfølgende målinger hos ca. 36% av pasientene, noen ganger over øvre grense for normal- området. 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 kreatininclearance¹

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 kreatininclearance¹

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-formelen²

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

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{alder}) \times \text{vekt (kg)}}{72^a \times \text{serumkreatinin (mg/100 ml)}} \quad \text{For kvinner multipliseres kreatininclearance med 0,85.}$$

CKD-EPI ligning^{3,4}

Generell praksis og folkehelse perspektiv favoriserer bruken av CKD-EPI ligningen i Nord-Amerika, 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

Schwartz formelen⁵

$$\text{Kreatininclearance (ml/min)} = \frac{\text{konstant}^b \times \text{høyde (cm)}}{\text{serumkreatinin (mg/dl)}} \text{ Serumkreatinin måles md Jaffe-metoden.}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a Dersom serumkreatinin er angitt i mmol/l i stedet 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 tiltak¹

Reduser dosen med 7 mg/kg/dag, hvis:¹

- 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 hvis det oppstår unormale nivå av tubulære markører og/eller om klinisk indisert. Det er primært rapportert renal tubulopati hos barn og unge med b-thalassemia under behandling med deferasiroks.

Henvi 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 thalassemi kan ha større risiko for renal tubulopati (spesielt metabolsk acidose).

Vurder hyperammoniemi 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 leverfunksjon¹

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 progressiv økning i serumtransaminaser.

Anbefalinger ved nedsatt leverfunksjon¹

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.

Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema.

Kontaktinformasjon:

Hvis du har spørsmål, vennligst kontakt Sandoz A/S.

e-post: mi.norway@sandoz.com

Referenser:

1. Deferasirox Sandoz produktresumé. Sandoz A/S; 2021-04-30.
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.