

Viktig information när du som sjukvårdspersonal behandlar med Deferasirox Mylan (deferasirox)

Detta material ger detaljerad information om dosering och monitorering av patienter som behandlas med Deferasirox Mylan för att minimera viktiga biverkningar, inklusive felmedicinering under behandlingen.

Detta material har tagits fram av Mylan.

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se

Om du har frågor om produkten kan du kontakta medicinsk information via telefonnummer +46 8 360 19 00 eller via email info.sweden@viatris.com.

För ytterligare detaljer, se produktresumé på www.fass.se.

1. Vad är deferasirox?

Indikationer

Kroniskt ökad järninlagring

Deferasirox Mylan 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 Mylan 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 Mylan 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.

Verkningsmekanism

Deferasirox är en oralt aktiv kelatkomplexbildare med hög selektivitet för järn (III). Det är en tridentat ligand som binder järn med hög affinitet i förhållandet 2:1. Deferasirox främjar utsöndringen av järn, huvudsakligen i feces. Deferasirox har låg affinitet för zink och koppar och orsakar inte konstant låga serumnivåer av dessa metaller.

Syfte med materialet

Detta material är avsett för förskrivare av Deferasirox Mylan. Det ger detaljerad information om dosering och nödvändig monitorering av patienter som behövs vid deferasiroxbehandling.

För ytterligare kopior, vänligen kontakta Viatris via telefonnummer +46 8 360 19 00 eller via email info.sweden@viatris.com.

För komplett säkerhetsinformation hänvisar vi er till produktresumé för Deferasirox Mylan.

2. Läkemedelsform och administreringsätt

Deferasirox Mylan är tillgänglig som filmdragerade tabletter och finns i tre styrkor: 90 mg, 180 mg och 360 mg.

Deferasirox Mylan kan antingen tas på fastande mage eller tillsammans med en lätt måltid.

Deferasirox Mylan ska sväljas hela med lite vatten. För patienter som inte kan svälja hela tabletter, kan de filmdragerade tabletterna krossas och administreras genom att strö hela dosen på mjuk mat, t.ex. yoghurt eller äppelmos (mosat äpple). Dosen bör tas omedelbart och fullständigt, och inte sparas för framtida bruk.

Deferasirox ska tas en gång per dag, helst samma tid varje dag.

Deferasirox filmdragerade tabletter har uppvisat högre biotillgänglighet jämfört med deferasirox dispergerbara tabletter. Vid byte från dispergerbara tabletter till filmdragerade tabletter, ska dosen filmdragerade tabletter vara 30 % lägre än dosen av de dispergerbara tabletterna, avrundat till närmaste hel tablett.

3. Dosering per indikation - viktiga skillnader för att minska risken för medicineringsfel

3.1 Dosering för patienter med icke transfusionsberoende talassemi (NTDT)

- Rekommenderad startdos: 7 mg/kg kroppsvikt per dag
- Doser >14 mg/kg/dag rekommenderas inte
- Till patienter med icke transfusionsberoende talassemi rekommenderas endast en behandlingsomgång med deferasirox
- Monitorera patienten regelbundet för korrekt behandling

Deferasirox Mylan: Startdos och dosjustering för patienter med icke transfusionsberoende talassemi			
INITIERA deferasirox	UPPTITRERA	NEDITRERA	AVSLUTA
	vid behov för att nå målvärdet för serumferritin, kontrollera månadsvis	för att undvika överkelatering, kontrollera månadsvis	behandlingen när målvärdet har uppnåtts
7 mg/kg/dag	Öka med steg om 3,5 till 7 mg/kg/dag hos vuxna till en maximal dos av 14 mg/kg/dag och 7 mg/kg/dag hos pediatrika patienter ^a	Minska dosen till 7 mg/kg/dag eller monitorera noggrant njur- och leverfunktioner samt serumferritin nivåer	Förnyad behandling rekommenderas inte för patienter med icke transfusionsberoende talassemi
LIC ^b ≥5 mg Fe/g dw ELLER SF konsekvent >800 µg/l	LIC ^b ≥7 mg Fe/g dw ELLER SF konsekvent >2000 µg/l ^c	LIC ^b <7 mg Fe/g dw ELLER SF konsekvent ≤2000 µg/l	MÅL LIC ^b <3 mg Fe/g dw ELLER SF konsekvent <300 µg/l

Dw, torrsvikt;

LIC, Liver iron concentration, järnkonzentration i levern;

SF, serum ferritin.

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

^b LIC är den rekommenderade metoden för att avgöra järninlagring

^c Dosökning bör dessutom endast övervägas om patienten tolererar läkemedlet väl.

Pediatrika icke transfusionsberoende talassemi patienter

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 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 icke transfusionsberoende talassemi. 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.

3.2 Dosering för patienter med kronisk järninlagring orsakad av blodtransfusioner

- Rekommenderad startdos: 14 mg/kg kroppsvikt per dag
- Doser >28 mg/kg/dag rekommenderas inte
- Monitorera patienten regelbundet för korrekt behandling

Deferasirox Mylan: Startdos och dosjustering för patienter med transfusionsberoende järnöverskott			
INITIERA deferasirox behandling	UPPTITRERA	NEDTITRERA	AVSLUTA
14 mg/kg kroppsvikt per dag (rekommenderad startdos) 20 enheter (~100 ml/kg) PRBCs or SF >1000 µg/l	Öka i steg om 3.5 till 7 mg/kg/dag upp till en maximal dos på 28 mg/kg/dag	För att undvika överkelatering, kontrollera månadsvis	Behandlingen när målvärdet för serumferritin uppnåtts
7 mg/kg kroppsvikt per dag <7 ml/kg/månad av PRBCs (~ <2 enheter/månad för en vuxen)	Öka i steg om 3.5 till 7 mg/kg/dag upp till en maximal dos på 28 mg/kg/dag	NA	SF konsekvent <500 µg/l
21 mg/kg kroppsvikt per dag >14 ml/kg/månad av PRBCs (~ >4 enheter/månad för en vuxen)	Öka i steg om 3.5 till 7 mg/kg/dag upp till en maximal dos på 28 mg/kg/dag	Minska i steg om 3.5 till 7 mg/kg/dag vid SF varaktigt <2500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid, eller monitorera noggrant njur- och leverfunktion samt serumferritin nivåer	
Patients som redan är välkontrollerade på behandling med deferoxamin Startdos med Deferasirox Mylan som numeriskt är en tredjedel av deferoxamindosen	Öka i steg om 3.5 till 7 mg/kg/dag om dosen är <14 mg/kg kroppsvikt per dag och tillräcklig effekt inte erhållits	Hos patienter som behandlats med doser >21 mg/kg, minska i steg om 3.5 till 7 mg/kg/dag vid SF varaktigt <2500 µg/l och visar en nedåtgående trend över tid, eller monitorera noggrant njur- och leverfunktion samt serumferritin nivåer	

PRBCs, packed red blood cells; erytrocytkoncentrat
SF, serum ferritin;

Pediatriska patienter med järninlagring orsakad av blodtransfusioner

- Dosrekommendationerna för barn i åldern 2-17 år med transfusionsorsakad järninlagring är desamma som för vuxna patienter. 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.
- Månatlig kontroll av S-Ferritin rekommenderas för bedömning av patientens behandlingssvar och för att minimera risken för överkelatering.

4. Säkerhet och viktiga kontroller

4.1 Okänd konsekvens av långtidsexponering hos barn

Data hos barn med icke transfusionsberoende talassemi är mycket begränsad. Som en konsekvens bör behandling med Deferasirox Mylan följas upp ofta för att upptäcka biverkningar och för att följa järnbelastningen hos barn. Utöver detta bör läkaren innan behandling av kraftigt ökade järninlagringar hos barn med en icke transfusionberoende talassemi med Deferasirox Mylan vara medveten om att konsekvenserna av långtidsexponering hos sådana patienter för närvarande inte är kända.

Hos barn ska doseringen inte överstiga 7 mg/kg/dag. LIC ska kontrolleras var tredje månad om S-Ferritin är ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ för att undvika överkelering.

Kroppsvikt, längdtillväxt och sexuell utveckling kontrolleras årligen hos pediatrika patienter.

4.2 Dosberoende ökning av serumkreatinin

Monitorering av serumkreatinin och kreatininclearance (CrCl)

Deferasirox kan orsaka allvarliga njurproblem, vilka kan vara dödliga. Därför är duplikata kontroller av serumkreatinin rekommenderade innan behandling inleds. Serumkreatinin, kreatininclearance (beräknad med Cockcroft-Gault eller Modification of Diet in Renal Disease formeln hos vuxna och med Schwartz formeln hos barn) och/eller plasmacystatin C-nivåer skall kontrolleras före behandling, varje vecka den första månaden efter terapistart eller efter ändrad behandling med deferasirox (inklusive byte av formulering) och därefter kontrolleras varje månad.

Metoder för bestämning av kreatininclearance

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 och inte växla mellan olika formler.

Cockcroft-Gault-formeln

Cockcroft-Gault-formeln använder kreatininvärden och patientens vikt för beräkning av kreatininclearance. Kreatininclearance anges i ml/min.

$$\text{Beräknad kreatininclearance i ml/minut} = \frac{(140 - \text{ålder}) \times \text{Vikt} \times \text{Konstant}}{\text{Serumkreatinin}}$$

Ålder = år

Vikt = Kroppsvikt i kg

Serumkreatinin = mikromol/liter

Konstant = 1.23 för män och 1.04 för kvinnor

CKD-EPI ekvationen

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 formeln

$$\text{Kreatininclearance i ml/minut} = \frac{\text{Konstant (b)} \times \text{längd (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

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

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

Kontroller och åtgärder av njurar

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Kontroll innan påbörjad behandling	Två gånger (2x)	och	En gång (1x)
Kontraindicerat			< 60 ml/min
Första månaden efter behandlingsstart eller dosjustering	Varje vecka	och	Varje vecka
Därefter	Månatligen	och	Månatligen
Minskning av dygnsdosen med 7 mg/kg/dag, om följande renala parametrar observeras vid två på varandra följande besök och inte kan tillskrivas andra orsaker			
Vuxna patienter	>33 % över genomsnittet före behandling	och	Minskning <LLN (<90 ml/min)
Barn	> Åldersanpassad ULN	och /eller	Minskning <LLN (<90 ml/min)
Efter dosreduktion, avbryt behandlingen om			
Vuxna och barn	Förblir >33 % över genomsnittet före behandling	och /eller	Minskning <LLN (<90 ml/min)

LLN, lower limit of the normal range, undre normalvärdesgräns

ULN, upper limit of the normal range, övre normalvärdesgräns

När behandlingen kan återupptas efter att ha avbrutits beror på de individuella kliniska omständigheterna.

Dosreduktion eller utsättning kan också övervägas om avvikelser i nivåer av markörer för tubulär funktion tillstöter och/eller om kliniskt indicerat:

- 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).

Renal tubulopati har främst rapporterats hos barn och ungdomar med beta-talassemi som behandlats med deferasirox. Barn med talassemi kan ha ökad risk för att drabbas av renal tubulopati (särskilt metabolisk acidosis).

Patienter ska hänvisas till njurspecialist och ytterligare specialistundersökningar (som njurbiopsi) kan övervägas om följande inträffar trots dosreduktion eller utsättning:

- Serumkreatinin kvarstår förhöjt och
- Ihållande avvikelse av någon annan markör för njurfunktion (t.ex. proteinuri, Fanconi syndrom).

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.

4.3 Förhöjda levervärden

Förhöjda leverfunktionsvärden har setts hos patienter behandlade med deferasirox. Efter marknads godkännande har fall av leversvikt, ibland med dödlig utgång, rapporterats 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.

Om det föreligger en ihållande och progressiv ökning av serumtransaminasnivåerna som inte kan tillskrivas andra orsaker skall deferasirox sättas ut. Så snart orsaken till de avvikande leverfunktionsproverna har klarlagts eller efter att de återgått till normala nivåer, kan försiktigt återupptagande av behandlingen med en lägre dos, följd av en successiv dosupptrappning, övervägas.

Deferasirox Mylan rekommenderas inte för patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass C)

Leverfunktionskontroller

Test	Frequency
Serumtransaminaser Bilirubin Alkaliskt fosfatas	Serumtransaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas ska testas före behandling, varannan vecka under första behandlingsmånaden och därefter månadsvis

4.4 Hörsel (Hörselnedsättning)

Påverkan på hörsel (hörselnedsättning) har rapporterats hos patienter behandlade med deferasirox, dessa är dock ovanliga.

Hörselprovning rekommenderas före behandlingsstart och med jämna mellanrum därefter (var 12:e månad).

Om störningar konstateras under behandlingen kan dosminskning eller behandlingsavbrott övervägas.

Test	Frekvens	Åtgärd
Hörsel	Hörselprovning rekommenderas före behandlingsstart och därefter årligen	Om hörselstörningar under behandlingen kan dosminskning eller behandlingsavbrott övervägas.

4.5 Synrubbingar (linsgrumling)

Påverkan på syn (linsgrumling) har rapporterats hos patienter behandlade med deferasirox, dessa är dock ovanliga.

Syntest (inklusive ögonbottenundersökning) rekommenderas före behandlingsstart och med jämna mellanrum därefter (var 12:e månad).

Om störningar konstateras under behandlingen kan dosminskning eller behandlingsavbrott övervägas.

Test	Frekvens	Åtgärd
Syntest (inklusive ögonbottenundersökning)	Synundersökning rekommenderas före behandlingsstart och därefter årligen	Om synstörningar under behandlingen kan dosminskning eller behandlingsavbrott övervägas.

4.6 Överkelatering vid icke transfusionsberoende talassemi

Kelatbehandling bör endast initieras när det finns bevis för att ökad järninlagring föreligger (leverjärnkonzentration [LIC] ≥ 5 mg/Fe/g torrsvikt [dw] eller serumferritin konsekvent >800 $\mu\text{g/l}$). LIC är den föredragna bestämningsmetoden vid ökad järninlagring och bör användas där den finns tillgänglig.

Försiktighet bör iakttas under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering hos alla patienter.

Hos barn ska doseringen inte överstiga 7 mg/kg/dag. Hos dessa patienter ska LIC kontrolleras var tredje månad om serumferritin är ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ för att undvika överkelatering. Förutom månatliga serumferritintest, ska LIC kontrolleras var 3:e månad om serumferritin är ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.

Test	Frekvens	Åtgärd
Serumferritin	Före behandlingsstart och därefter varje månad	Om SF <300 $\mu\text{g/l}$, avbryt behandlingen
Järnkonzentration i levern (LIC)	Alla patienter: Före behandlingsstart Enbart för barn: Var 3:e månad om SF är ≤ 800 $\mu\text{g/l}$	Om LIC <3 mg Fe/g dw, avbryt behandlingen

5. Andra provtagningar & åtgärder

Dosjustering och avbrytande av behandling.

Faktor	Förutsättningar för behandlingsuppehåll
SF	Konsekvent <500 µg/l (vid transfusionsberoende järninlagring) eller <300 µg/l (vid icke transfusionsberoende syndrom)
Serumkreatinin	Vuxna och barn: om serumkreatinin efter dossänkning förblir >33% över baseline och/eller CrCl <LLN (90 ml/min)- remittera även patienten till njurspecialist och överväg biopsi
Proteinuri	Kvarstående abnormalitet - remittera patienten till njurspecialist och överväg biopsi
Njurtubulimarkörer	Onormala nivåer av njurtubulimarkörer och/eller på klinisk indikation - remittera patienten till njurspecialist och överväg biopsi (överväg även dosreduktion)
Serumtransaminaser (ALAT och ASAT)	Kvarstående och progressiv ökning av leverenzym
Metabol acidosis	Utveckling av metabol acidosis
SJS, TEN eller annan allvarlig hudreaktion (t. ex. DRESS)	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 dosreduktion)
Oförklarad cytopeni	Utveckling av oförklarad cytopeni

ALAT, alaninaminotransferas

ASAT, aspartataminotransferas;

CrCl, kreatininclearance

DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symptom

LLN, lower limit of the normal range; nedre normalgräns

SF, serumferritin

SJS, Stevens-Johnson syndrome;

TEN, toxisk epidermal nekrolys.

Tabellen nedan anger rekommenderade provtagningar och sjukdomsmarkörer

	Före behandling	Första månaden efter behandlingsstart med Deferasirox Mylan eller efter dosändring	Varje månad	Var tredje månad	Varje år
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ Bara för barn med NTDT, om SF ≤800 µg/l)	
Serumkreatinin	2x	Varje vecka (ska även testas varje vecka under första månaden efter dosändring)	✓		
Kreatininclearance och/eller plasma- cystatin C	✓	Varje vecka (ska även testas varje vecka under första månaden efter dosändring)	✓		
Proteinuri	✓		✓		
Serum transaminaser, bilirubin, alkaliskt fosfatas	✓	Varannan vecka	✓		
Vikt, längd och könsutveckling	✓				✓ ^b
Hörsel- och syntest (inklusive ögonbottenundersökning)	✓				✓

LIC, liver iron concentration; järnkonzentration i levern;

SF, serumferritin.

^a För patienter med NTDT (icke transfusionsberoende talassemi), är LIC den rekommenderade metoden för att mäta järninlagring och bör användas om möjligt. Försiktighet bör iaktas under kelatbehandling för att minimera risken för överkelatering hos alla patienter.

^b Enbart pediatriiska patienter.

Testresultaten för serumkreatinin, kreatininclearance, plasma-cystatin C, proteinuri, serumferritin, 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.

Referenser:

Deferasirox Mylan 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.