

Vigtig sikkerhedsinformation ved behandling med Deferasirox Orifarm

Indikationer (1)

Kronisk jernophobning efter hyppige blodtransfusioner

Deferasirox er indiceret til behandling af kronisk jernophobning efter hyppige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned erythrocytkoncentrat) hos patienter ≥ 6 år med beta-thalassæmi major.

Kronisk jernophobning efter blodtransfusioner, når deferoxaminbehandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig hos følgende patientgrupper:

- Pædiatriske patienter 2-5 år med beta-thalassæmi major med overskud af jern pga. hyppige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned erythrocytkoncentrat).
- Voksne og pædiatriske patienter ≥ 2 år med beta-thalassæmi major med overskud af jern pga. sjældne blodtransfusioner (< 7 ml/kg/måned erythrocytkoncentrat).
- Voksne og børn ≥ 2 år med andre anæmier.

Ikke-transfusionsafhængig thalassæmi (NTDT)

Deferasirox er også indiceret til behandling af kronisk jernophobning, der kræver chelatbehandling, når deferoxaminbehandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig hos patienter ≥ 10 år med ikke-transfusionsafhængig thalassæmi.

Kontraindikationer (1)

- Deferasirox er kontraindiceret til patienter med overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
- Deferasirox er kontraindiceret i kombination med andre jernchelaterende behandlinger, da sikkerheden ved sådanne kombinationer ikke er blevet fastslået.
- Deferasirox er kontraindiceret til patienter med en estimeret kreatininclearance på < 60 ml/min.
- Deferasirox er endnu ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion og er kontraindiceret til patienter med estimeret kreatininclearance < 60 ml/min.

For yderligere information, se det opdaterede produktresumé (SPC) tilgængeligt på www.produktresume.dk

Opstart af deferasirox-behandling

Før opstart af behandling:

Tiltag før behandling ^{1,2}	
Test	Før behandling
SF	✓
LIC ^a	✓
Serumkreatinin	2x
CrCl og/eller cystatin C i plasma	✓
Proteinuri	✓
Serumtransaminaser (ALAT og ASAT)	✓
Bilirubin	✓
Alkalisk fosfatase	✓
Høreprøve	✓
Synstest	✓
Kropsvægt og højde	✓
Kønsudvikling (pædiatriske patienter)	✓

ALAT, alaninaminotransferase; ASAT, aspartataminotransferase; CrCl, kreatinin clearance; LIC, jernkoncentration i leveren; SF, serum ferritin.

^a Til patienter med ikke-transfusionsafhængig thalassæmi (NTDT): Mål overskydende jern med LIC. Hos patienter med NTDT er LIC den anbefalede metode til påvisning af overskydende jern og bør anvendes, hvis den er tilgængelig. Der bør udvises forsigtighed under chelatbehandling for at reducere risikoen for overchelater hos alle patienter.¹

Doseringsoplysninger for Deferasirox Orifarm filmovertrukne tabletter

Deferasirox Orifarm filmovertrukne tabletter fås i tre forskellige styrker: 90 mg, 180 mg og 360 mg.

Dosisområde: 7-28 mg/kg/dag beregnet og afrundet til nærmeste hele tabletstørrelse.

Eksempel på beregning af daglig dosis for en patient på 50 kg, som skal have 21 mg/kg/dag:

$21 \text{ mg/kg/dag} \times 50 \text{ kg} = 1050 \text{ mg/dag}$.

Patienten skal tage tre (3) 360 mg tabletter dagligt.

Tabletterne kan tages på tom mave eller sammen med et let måltid. Tabletterne kan sluges hele med vand.

Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan tabletterne knuses og blandes med flydende mad, f.eks. yoghurt eller æblemos.

Tabletterne indeholder ikke laktose.

Dosering af Deferasirox Orifarm filmovertrukne tabletter til patienter med kronisk jernophobning efter hyppige blodtransfusioner

- Anbefalet startdose: 14 mg/kg kropsvægt/dag
- Doser > 28 mg/kg/dag anbefales ikke
- Monitorering af patienterne regelmæssigt

Startdose med Deferasirox Orifarm filmovertrukne tabletter og doseringsjustering for patienter med kronisk jernophobning efter hyppige blodtransfusioner			
PÅBEGYNDELSE behandling ^a	ØG DOSEN om nødvendig for at nå behandlingsmålet ^{a,b}	REDUSER DOSEN for at undgå overchelatering	AFBRYDELSE Overvej afbrydelse når målet er opnået
14 mg/kg/dag (anbefalet start dosis) 20 enheder (~100 ml/kg) PRBCs eller SF >1000 µg/l	Dosisøgning i trin på 3,5 – 7 mg/kg/dag	Reducer dosis i trin på 3,5- 7 mg/kg/dag når SF=500- 1000 µg/l, eller overvåg nyre- og leverfunktion og serumferritinniveauer nøje	SF vedvarende <500 µg/l
7 mg/kg/dag <7 ml/kg/måned erutrocyttkoncentrat (~<2 enheder/måned for en voksen)	Dosisøgning i trin på 3,5 – 7 mg/kg/dag		
21 mg/kg/dag >14 ml/kg/måned PRBCs (~>4 enheder /måned for en voksen)	Dosisøgning i trin på 3,5 – 7 mg/kg/dag. Vurder alternativ behandling, hvis der ikke er opnået kontrol ved doser >28 mg/kg/dag	Reducer dosis i trin på 3,5- 7 mg/kg/dag når SF er vedvarende <2500 µg/l og falder over til, eller overvåg nyre- og leverfunktion og serumferritinniveauer	
Patienter som allerede er godt reguleret med deferoxamin En startdosis som er 1/3 (numerisk) af deferoxamindosen	Dosisøgning i trin på 3,5 – 7 mg/kg/dag hvis dosen er <14 mg/kg	Reducer dosis i trin på 3,5- 7 mg/kg/dag når SF er vedvarende <2500 µg/l og falder over til, eller overvåg nyre- og leverfunktion og serumferritinniveauer	

Dosering af Deferasirox Orifarm filmovertrukne tabletter til patienter med kronisk jernophobning efter hyppige blodtransfusioner

Pædiatriske patienter med kronisk jernophobning efter hyppige blodtransfusioner (1)

- Doseringsanbefalingerne til børn (i alderen 2 til 17 år) med overskydende jern efter blodtransfusioner er de samme som for voksne patienter.

Det anbefales, at serumferritinniveauer måles månedligt for at overvåge patientens behandlingsrespons og reducere risikoen for overchelation.

- Ved beregning af dosis skal der tages højde for ændringer i barnets vægt over tid.
- Hos børn mellem 2 og 5 år med overskydende jern efter blodtransfusion er eksponeringen lavere end hos voksne. Denne aldersgruppe kan derfor have behov for højere doser end dem, der kræves hos voksne. Startdosis bør dog være den samme som for voksne, efterfulgt af individuelle titreringer.

Dosering af Deferasirox Orifarm filmovertrukne tabletter til patienter med kronisk jernophobning efter hyppige blodtransfusioner

- Anbefalet startdosis: 7 mg/kg/dag legemsvægt (1)
- Doser > 14 mg / kg / dag anbefales ikke (1)
- Kun ét behandlingsforløb med Deferasirox Orifarm anbefales til patienter med NTDT (1)
- Overvåg patienter regelmæssigt (1)

Deferasirox Orifarm filmovertrukne tabletter startdosis og dosisjusteringer til patienter med ikke-transfusionsafhængig thalassæmi (1)			
PÅBEGYNDELSE behandling ^a	ØG DOSEN om nødvendig for at nå behandlingsmålet ^{a,b}	REDUCER DOSEN for at undgå overchelatering	AFBRYDELSE Overvej afbrydelse når målet er opnået
7 mg/kg/dag	Dosisforøgelse i trin på 3,5 til 7 mg/kg/dag op til 28 mg/kg/dag	Reducer dosis til 7 mg/kg/dag eller mindre, eller nøje overvåge nyre- og leverfunktion og serumferritinniveauer.	Der er ingen tilgængelige data om genbehandling af patienter, som efter at have opnået et tilfredsstillende jernniveau igen ophober jern. Genbehandling 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 >2000 µg/l	LIC <7 mg Fe/g dw ELLER SF	MÅL LIC <3 mg Fe/g dw ELLER SF vedvarende <300 µg/l

dw, tørsvægt; LIC, jernkoncentration i leveren; SF, serum ferritin.

a Doser > 14 mg/kg/dag anbefales ikke til patienter med NTDT. Hos patienter uden målt LIC og SF ≤ 2000 µg/l bør dosis ikke overstige 7 mg/kg/dag.

b Derudover bør dosiseskalering kun overvejes, hvis patienten tåler lægemidlet godt.

Pædiatriske patienter med NTDT (1)

Dosis bør ikke overstige 7 mg/kg/dag hos pædiatriske patienter. LIC bør overvåges hver tredje måned, når SF er ≤800 µg/l for at undgå overchelering (1).

ADVARSEL: Data om børn med NTDT er meget begrænsede. Som følge heraf bør behandling med Deferasirox Orifarm overvåges nøje for at opdage bivirkninger og for at overvåge jernmængden i den pædiatriske population. Det foreslås at give en enkelt behandling af NTDT-patienter. Ved behandling med Deferasirox Orifarm hos børn med svær jernophobning og NTDT skal lægen være opmærksom på, at resultaterne af langtidsbehandling hos disse patienter endnu ikke er kendt (1).

Overvejelser for seponering af behandling med Deferasirox Orifarm(1)

Faktor	Forudsætning for behandlingsafbrydelse
SF	Vedvarende <500 µg/l (ved kronisk jernophobning efter hyppige blodtransfusioner) eller <300 µg/l (ved NTDT-syndromer)
Serumkreatinin/ kreatininclearance	Voksne og pædiatriske patienter: efter dosisreduktion, når serumkreatinin forbliver > 33 % over baseline og/eller CrCl <LLN (90 ml/min) – Henvi patienten til en nyrespecialist eller overvej biopsi
Proteinuri	Vedvarende abnormitet – henvi patienten til en nyrespecialist eller overvej biopsi
Tubulære markører	Abnormiteter i niveauet af tubulære markører og/eller hvis det er klinisk indiceret - henvi patienten til en nyrespecialist eller overvej biopsi (overvej også dosisreduktion)
Serumtransaminase (ALAT og ASAT)	Vedvarende og progressiv stigning i serumtransaminaseniveauer, som ikke kan tilskrives andre årsager.
Metabolisk acidose	Udvikling af metabolisk acidose
SJS, TEN, DRESS eller enhver anden SCAR	Formodede alvorlige kutane bivirkninger (SCAR): afbryd straks og undgå at genoptage behandlingen
Overfølsomhedsreaktion (f.eks. anafylaksi, angioødem)	Forekomst af reaktion: Afbryd behandlingen og tag passende medicinske foranstaltninger. Genstart ikke behandlingen hos patienter, der har haft en overfølsomhedsreaktion på grund af risikoen for anafylaktisk shock
Syn og hørelse	Lidelser under behandling (overvej dosisreduktion)
Uforklarlig cytopeni	Udvikling af uforklarlig cytopeni

DRESS, lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer; LLN, nedre normalgrænse; AR, alvorlig hudbivirkning, SJS, Stevens-Johnsons syndrom; TEN, toksisk epidermal nekrolyse.

Overvågning af anbefalinger til patienter før og under behandling med Deferasirox Orifarm (1)

Faktor	Baseline	Den første måned efter opstart eller efter dosisændring af Deferasirox Orifarm	Månedlig	Hver 3. måned	Årlig
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (kun pædiatriske patienter, hvis SF er ≤800 µg/l)	
Serumkreatinin	2x	Ugentligt (bør også testes ugentligt efter dosisændring)	✓		
Kreatininclearance og/eller plasma cystatin C	✓	Ugentligt (bør også testes ugentligt i den første måned efter dosisjustering)	✓		
Proteinuria	✓		✓		
Serumtransaminase, bilirubin, alkalisk fosfatase	✓	Hver anden uge	✓		
Kropsvægt og højde	✓				✓
Synstest og høreprøve (inklusive funduskopi)	✓				✓
Kønsudvikling (pædiatriske patienter)	✓				✓

a For ikke-transfusionsafhængig talassemi (NTDT) patienter: Mål jernophobning med LIC. For patienter med NDT er LIC den foretrukne metode til at bestemme jernophobning, og den skal bruges, når den er tilgængelig. Der må udvises forsigtighed med chelering for at undgå overchelering hos patienterne.²

Analyseresultaterne for serumkreatinin, kreatininclearance, plasmacyctatin C, proteinuri, serumferritin, levertransaminaser, bilitubin og alkalisk fosfatase skal registreres og regelmæssigt vurderes for tendenser. Resultaterne skal også registreres i patientdiagrammer sammen med baseline værdier registreret før behandlingens start.

Nyresikkerhedsprofil

Resultater fra kliniske forsøg

Parametre målt i kliniske forsøg (1)

I kliniske forsøg med deferasirox blev kun patienter med serumkreatininniveauer inden for normalområdet for alder og køn inkluderet. Den individuelle basislinjeværdi for serumkreatinin blev beregnet som gennemsnittet af to (og for nogle patienter tre) serumkreatininværdier før behandling. Den gennemsnitlige intra-patient-variationskoefficient for disse to eller tre målinger før behandling var ca. 10 % (1). Derfor anbefales gentagne målinger af serumkreatinin før påbegyndelse af behandling med deferasirox. Under behandlingen blev serumkreatinin overvåget månedligt, og når det var indiceret, blev dosis justeret for at øge serumkreatinin som beskrevet nedenfor.

Resultater fra de etårige hovedundersøgelser (1)

I kliniske studier forekom en stigning i serumkreatinin på $> 33\%$ ved ≥ 2 på hinanden følgende målinger i ca. 36 % af patienterne, nogle gange over den øvre grænse for normalområdet. Disse var dosisafhængige. Hos ca. to tredjedele af patienterne med en stigning i serumkreatinin vendte tilbage til under 33 % niveauet uden dosisjustering.

I den sidste tredjedel var der ikke altid en sammenhæng mellem en stigning i serumkreatinin og en dosisreduktion eller seponering af behandlingen. I nogle tilfælde er en stabilisering af serumkreatininniveauer først blevet observeret efter dosisreduktion.

Overvågning af serumkreatinin og kreatininclearance (1)

Det anbefales, at serumkreatinin bestemmes to gange før behandlingsstart.

Serumkreatinin, CrCl (estimeret ved hjælp af Cockcroft-Gault-formlen eller MDRD-formlen (Modification of Diet in Renal Disease) hos voksne og Schwartz-formlen hos børn) og/eller niveauet af plasmacystatin C **bør overvåges før påbegyndelse af behandling, ugentligt for den første måned efter start eller ændring af behandling med Deferasirox Orifarm, og derefter månedligt.**

Metoder til at estimere kreatininclearance (1)

Her er en kort oversigt over metoder til at estimere kreatininclearance hos voksne og børn ved ordinerings af Deferasirox Orifarm.

Voksne:

Efter en metode er valgt, bør man holde sig til denne.

Cockcroft-Gault Formel (2)

Cockcroft-Gault-formlen bruger patientvægt og kreatininmålinger til at bestemme kreatininclearance. Kreatininclearance måles i ml/min

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{((140 - \text{alder}) \times \text{vægt (kg)})}{72^a \times \text{serumkreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}\right)} \quad \text{For kvinder ganges kreatininclearance med 0,85.}$$

CKD-EPI-ligning (3.4)

Almen praksis og folkesundhedsperspektiv favoriserer brugen af CKD-EPI-ligningen i Nordamerika, Europa og Australien og bruges disse steder som en komparator for nye ligninger.

Glomeruløs filtrations-rate (GFR) = $141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^a \times \max(\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{alder}} \times 1,018$ [for kvinder] $\times 1,159$ [for mørkhudede], der Scr er serumkreatinin, κ er 0,7 for kvinder og 0,9 for mænd, a er -0,329 for kvinder og -0,411 for mænd, min indikerer minimum af Scr/κ eller 1, og maks står for den højeste værdi af Scr/κ eller 1.

Pædiatriske patienter:

Schwarts formel (5)

$$\text{Kreatininclearance} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}}\right) = \frac{\text{konstant}^b \times \text{højde (cm)}}{\text{serumkreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right)} \quad \text{Serumkreatinin måles med Jaffe-metoden}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a Hvis serumkreatinin gives i mmol/l i stedet for mg/dl, skal konstanten være 815 i stedet for 72.

^b Konstanten er 0,55 hos børn og teenagepiger og 0,70 hos teenagedrenge.

Nyresikkerhedsprofil (fortsat)

Nyreovervågning og -foranstaltninger (1)

Reducer dosis med 7 mg/kg/dag, hvis: (1)

- Voksne: serumkreatinin > 33 % over baseline og CrCl <LLN (90 ml/min) ved to på hinanden følgende besøg, og som ikke kan tilskrives andre årsager.
- Pædiatriske patienter: serumkreatinin enten over aldersrelevant ULN og/eller CrCl falder til <LLN (<90 ml/min) ved to på hinanden følgende besøg, og som ikke kan tilskrives andre årsager.

Afbryd behandlingen efter dosisreduktion, hvis:

- Serumkreatinin forbliver > 33 % over baseline, og/eller
- CrCl <LLN (<90 ml/min)

Overvåg renal tubulær funktion:

- Proteinuri (bør testes før behandling og hver måned derefter).
- Glycosuri hos patienter uden diabetes og lave niveauer af kalium, fosfat, magnesium eller urat i serum, fosfaturi, aminosyreuri (monitorer efter behov).
- Overvej dosisreduktion eller seponering i tilfælde af abnormiteter.
- Renal tubulopati er primært blevet rapporteret hos børn og unge med β -thalassæmi under behandling med deferasirox.

Henvi patienten til en nyrespecialist og vurder en nyrebiopsi:

- Når serumkreatinin er signifikant forhøjet, og hvis en anden abnormitet (f.eks. proteinuri, tegn på Fanconis syndrom) er påvist på trods af dosisreduktion eller seponering.

OBS:

Patienter med nyresygdom og patienter behandlet med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen, kan have en højere risiko for komplikationer. Der skal udvises omhu for at opretholde tilstrækkelig væskebalance hos patienter, som udvikler diarré eller opkastning.

Pædiatriske patienter med thalassæmi kan have øget risiko for renal tubulopati (især metabolisk acidose).

Overvej hyperammonemisk encefalopati og tidlig måling af ammoniumniveauer, hvis en patient udvikler uforklarlige ændringer i mental status under deferasirox-behandling, især hos børn.

Leversikkerhedsprofil

Vurdering af leverfunktion

Forhøjede leverfunktionsværdier er blevet observeret hos patienter behandlet med deferasirox

- Efter markedsføring er der rapporteret tilfælde af leversvigt, nogle med dødelig udgang, hos patienter behandlet med deferasirox.
- De fleste rapporter om leversvigt involverede patienter med betydelige morbiditeter, herunder allerede eksisterende levercirrose.
- Det kan dog ikke udelukkes, at deferasirox har en rolle som en medvirkende eller forværende faktor.

Overvåg serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase før behandlingsstart, hver anden uge i den første måned og derefter månedlig.

- Afbryd behandlingen, hvis der er en vedvarende eller progressiv stigning i serumtransaminaser.

Anbefalinger ved nedsat leverfunktion

Deferasirox Orifarm anbefales ikke til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C).

Hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B):

- Dosis bør reduceres kraftigt efterfulgt af en progressiv stigning op til en grænse på 50 %, og Deferasirox Orifarm bør anvendes med forsigtighed til disse patienter.
- Leverfunktionen bør overvåges hos alle patienter, hver anden uge i den første måned og hver måned derefter.

OBS:

Farmakokinetikken af deferasirox blev ikke påvirket af levertransaminaseniveauer op til 5 gange den øvre grænse for normalområdet.

Overvej hyperammonemisk encefalopati og tidlig måling af ammoniumniveauer, hvis en patient udvikler uforklarlige ændringer i mental status under deferasirox-behandling, især hos børn.

Referencer

1. Deferasirox Orifarm SPC (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.



03/2022

Orifarm Generics A/S
info@orifarm.com
orifarm.com