

Viktig sikkerhetsinformasjon ved behandling med Deferasirox Orifarm

Indikasjoner (1)

Kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer

Deferasirox Orifarm 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)

Deferasirox Orifarm 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.

Kontraindikasjoner (1)

- Deferasirox Orifarm er kontraindisert hos pasienter med overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene.
- Deferasirox Orifarm er kontraindisert i kombinasjon med annen jern-chelaterende behandling ettersom sikkerheten ved slike kombinasjoner ikke er fastslått.
- Deferasirox Orifarm er kontraindisert hos pasienter med estimert kreatininclearance på < 60 ml/min.
- Deferasirox Orifarm 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 Deferasirox Orifarm-behandling

Før oppstart av behandling

Tiltak 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	✓
Hørselstest	✓
Synstest	✓
Kroppsvekt og høyde	✓
Kjønnsutvikling (pediatriske pasienter)	✓

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

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

Doseringsinformasjon for Deferasirox Orifarm filmdrasjerte tabletter

Deferasirox Orifarm filmdrasjerte tabletter finnes i tre ulike styrker, 90 mg, 180 mg og 360 mg.

Doseområde: 7–28 mg/kg/dag beregnet og rundet av til nærmeste hele tablettstørrelse.

Eksempel på utregning av daglig dose for en pasient på 50 kg som skal ha 21 mg/kg/dag: $21 \text{ mg/kg/dag} \times 50 \text{ kg} = 1050 \text{ mg/dag}$.

Pasienten skal ta tre (3) 360 mg tabletter daglig.

Tablettene kan tas på tom mage eller sammen med et lett måltid. Tablettene kan svelges hele sammen med vann.

For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, kan tablettene knuses og blandes med flytende mat, f.eks. yoghurt eller eplemos.

Tablettene inneholder ikke laktose.

Dosering av Deferasirox Orifarm 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 Orifarm filmdrasjerte tabletter og dosejustering for pasienter med kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer¹			
INITIER <i>behandling</i>	ØK DOSEN <i>om nødvendig for å nå behandlingsmålet^a</i>	REDUSER DOSEN <i>for å unngå overchelatering</i>	AVBRYT <i>Vurder avbrudd når behandlingsmålet er nådd</i>
14 mg/kg kroppsvekt per dag (anbefalt startdose) 20 enheter (~100 ml/kg) PRBCs eller SF > 1000 µg/l	Doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag	Reduser dosen i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF=500–1000 µg/l, eller overvåk nyre- og leverfunksjon og serumferritinnivåer nøye	SF vedvarende < 500 µg/l
7 mg/kg kroppsvekt per dag < 7 ml/kg/måned erytrocyttkonsentrat (~ < 2 enheter/måned for en voksen)	Doseøkning i trinn på 3,5 til 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 til 7 mg/kg/dag. Vurder alternativ behandling om kontroll ikke er oppnådd ved doser > 28 mg/kg/dag	Reduser dosen i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF er vedvarende < 2500 µg/l og viser en synkende trend over tid, eller overvåk nyre- og leverfunksjon og serumferritinnivåer 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 til 7 mg/kg/dag hvis dosen er < 14 mg/kg kroppsvekt	Reduser dosen i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF er vedvarende < 2500 µg/l og viser en synkende trend over tid, eller overvåk nyre- og leverfunksjon og serumferritinnivåer nøye	

Erytrocyttkonsentrat; SF, serumferritin;

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

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

Pediatrike pasienter med kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer (1)

- Doseringsanbefalingene til barn (i alderen 2 til 17 år) med jernoverskudd etter blodoverføring er de samme som for voksne pasienter.
- Det anbefales at serumferritinnivåene 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. Startdosen bør imidlertid være den samme som for voksne, etterfulgt av individuelle titreringer.

Dosering av Deferasirox Orifarm filmdrasjerte tabletter for pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT)

- Anbefalt startdose: 7 mg/kg/dag kroppsvekt (1)
- Doser > 14 mg/kg/dag anbefales ikke (1)
- Det anbefales kun ett behandlingsforløp med Deferasirox Orifarm for pasienter med NTDT (1)
- Monitorer pasientene regelmessig (1)

Deferasirox Orifarm filmdrasjerte tabletter – startdose og dosejusteringer for pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi (1)			
INITIER <i>behandling^a</i>	ØK DOSEN <i>om nødvendig for å nå behandlingsmålet^{a,b}</i>	REDUSER DOSEN <i>for å unngå overchelatering</i>	AVBRYT <i>Vurder avbrudd når målet er oppnådd</i>
7 mg/kg/dag	Doseøkning i trinn på 3,5 til 7 mg/kg/dag	Reduser dosen til 7 mg/kg/dag eller mindre, eller overvåk nyre- og leverfunksjon og serumferritinnivåer nøye	Det foreligger ikke tilgjengelige 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 > 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, 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 ≤ 2000 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 NTDT (1)

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 Deferasirox Orifarm monitoreres nøye for å avdekke bivirkninger og for å følge jernbelastningen hos den pediatrike populasjonen. Det foreslås å gi én enkelt behandling for NTDT-pasienter. Ved behandling med Deferasirox Orifarm 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 Deferasirox Orifarm (1)

Faktor	Forutsetning for behandlingsavbrudd
SF	Vedvarende < 500 µg/l (ved kronisk jernoverskudd etter hyppige blodoverføringer) eller < 300 µg/l (i NTDT-syndromer).
Serumkreatinin/ kreatininclearance	Voksne og pediatrike pasienter: etter dosereduksjon, når serumkreatinin forblir > 33 % over baseline og/eller CrCl < LLN (90 ml/min) – henvis pasienten til nyrespesialist eller vurder biopsi.
Proteinuri	Vedvarende anormalitet – henvis pasienten til nyrespesialist eller vurder biopsi.
Tubulære markører	Anormaliteter i nivå av tubulære markører og/eller om klinisk indisert – henvis pasienten til nyrespesialist eller vurder biopsi (vurder også dosereduksjon).
Serumtransaminase (ALAT og ASAT)	Vedvarende og progressiv økning i serumtransaminasenivåene, som ikke kan tilskrives andre årsaker.
Metabolsk acidose	Utvikling av metabolsk acidose.
SJS, TEN, DRESS eller enhver annen SCAR	Mistanke om alvorlige hudbivirkninger (SCAR, severe cutaneous adverse reactions): seponer straks og unngå å gjenoppta behandlingen.
Overfølsomhets- reaksjon (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.
Syn og hørsel	Forstyrrelser under behandling (vurder dosereduksjon).
Uforklarlig cytopeni	Utvikling av uforklarlig cytopeni.

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 Deferasirox Orifarm (1)

Faktor	Baseline	Den første måneden etter oppstart eller etter doseendring av Deferasirox Orifarm	Månedlig	Hver 3. måned	Årlig
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (kun pедиатriske pasienter hvis SF er ≤ 800 µg/l)	
Serumkreatinin	2x	Ukentlig (bør også testes ukentlig etter doseendring)	✓		
Kreatininclearance og/eller plasmacystatin C	✓	Ukentlig (bør også testes ukentlig i den første måneden etter doseendring)	✓		
Proteinuri	✓		✓		
Serumtransaminase, bilirubin, alkalisk fosfatase	✓	Annenhver uke	✓		
Kroppsvekt og høyde	✓				✓
Syns- og hørselstest (inkludert funduskopi)	✓				✓
Kjønnsutvikling (pediatriske pasienter)	✓				✓

^a For pasienter med ikke-transfusjonsavhengig talassemi (NTDT): Mål jernoverskuddet med LIC. For pasienter med NTDT er LIC den foretrukne metoden for å bestemme jernoverskudd og skal brukes når den er tilgjengelig. Det må vises forsiktighet ved chelatering for å unngå overchelatering hos pasientene.²

Analyseresultatene for serumkreatinin, kreatininclearance, plasmacystatin C, proteinuri, serumferritin, levertransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase skal registreres og regelmessig vurderes for trender. Resultatene skal også registreres i pasientdiagrammer sammen med baselineverdier registrert før behandlingsstart.

Renal sikkerhetsprofil

Resultater fra kliniske studier

Parametre målt i kliniske studier (1)

I kliniske studier med Deferasirox Orifarm 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 intrapasient variasjonskoeffisient for disse to eller tre målingene før behandlingen var ca. 10 % (1). Derfor anbefales gjentatte målinger av serumkreatinin før oppstart av behandling med Deferasirox Orifarm. I løpet av behandlingen ble serumkreatinin monitorert månedlig, og når indisert, ble dosen justert for økning i serumkreatinin slik som beskrevet nedenfor.

Resultater fra de ettårige hovedstudiene (1)

I kliniske studier forekom økning i serumkreatinin på $> 33\%$ ved ≥ 2 påfølgende målinger hos ca. 36 % av pasientene, noen ganger over øvre grense for normalområdet. 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 kreatininclearance (1)

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 Deferasirox Orifarm, og deretter månedlig.**

Metoder for estimering av kreatininclearance (1)

Her finnes en kort oversikt over metoder for å estimere kreatininclearance hos voksne og barn ved forskrivning av Deferasirox Orifarm.

Voksne:

Etter at en metode er blitt valgt, skal man holde seg til denne.

Cockcroft-Gault-formelen (2)

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

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{((140 - \text{alder}) \times \text{vekt (kg)})}{72^a \times \text{serumkreatinin} \left(\frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}}\right)}$$

For kvinner multipliseres kreatininclearance med 0,85.

CKD-EPI ligning (3,4)

Generell praksis og folkehelseperspektiv favoriserer bruken av CKD-EPI-ligningen i Nord-Amerika, Europa og Australia og brukes disse stedene som en komparator for nye ligninger.

Glomerulær filtrasjonshastighet (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 kvinner] $\times 1,159$ [for mørkhudete], der Scr er serumkreatinin, κ er 0,7 for kvinner og 0,9 for menn, a 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-formelen (5)

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

Serumkreatinin måles med Jaffe-metoden

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^aDersom serumkreatinin er angitt i mmol/l istedet for mg/dl, skal konstanten være 815 i stedet for 72.

^bKonstanten er 0,55 hos barn og tenåringsjenter og 0,70 hos tenåringsgutter.

Renal sikkerhetsprofil (forts.)

Renal monitorering og tiltak (1)

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.
- Pediatriske 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 ved anormaliteter.
- Det er primært rapportert renal tubulopati hos barn og unge med beta-talassemi under behandling med Deferasirox Orifarm.

Henvis 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 Fanconis syndrom) på tross av dosereduksjon eller -avbrudd.

OBS:

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.

Pediatriske pasienter med talassemi kan ha større risiko for renal tubulopati (spesielt metabolsk acidose).

Vurder hyperammonemisk encefalopati og tidlig måling av ammoniumnivåer dersom en pasient utvikler uforklarte endringer i mental status under Deferasirox Orifarm-behandling, spesielt hos barn.

Hepatisk sikkerhetsprofil

Vurdering av leverfunksjon

Det er observert forhøyede leverfunksjonsverdier hos pasienter som behandles med Deferasirox Orifarm

- Etter markedsføring har tilfeller av leversvikt, noen med fatalt utfall, blitt rapportert hos pasienter behandlet med Deferasirox Orifarm.
- De fleste rapporter om leversvikt involverte pasienter med betydelige morbiditeter, inkludert preeksisterende levercirrhose.
- At Deferasirox Orifarm 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 leverfunksjon

Deferasirox Orifarm 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 Deferasirox Orifarm må brukes med forsiktighet hos disse pasientene.
- Leverfunksjon skal monitoreres hos alle pasienter, hver 2. uke i den første måneden og deretter hver måned.

OBS:

Farmakokinetikken til Deferasirox Orifarm var ikke påvirket av levertransaminasenivåer opptil 5 ganger øvre grense av normalområdet.

Vurder hyperammonemisk encefalopati og tidlig måling av ammoniumnivåer dersom en pasient utvikler uforklarte endringer i mental status under Deferasirox Orifarm-behandling, spesielt hos barn.

Referanser

1. Deferasirox Orifarm SmPC.
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.



11/2021

Orifarm Generics A/S

info@orifarm.com

orifarm.com