

# Vigtige oplysninger i forbindelse med behandlingen med Exjade (deferasirox)

DK2301189482

Godkendt af lægemiddelstyrelsen 12/2022

xxx

# Exjade (deferasirox)

## Indikationer<sup>1</sup>

### Kronisk jernophobning som følge af transfusion

Deferasirox er indiceret til behandling af kronisk jernophobning forårsaget af hyppige blodtransfusioner ( $\geq 7$  ml/kg/måned pakkede røde blodceller) hos patienter i alderen 6 år og derover med beta-thalassæmi major.

Deferasirox er yderligere indiceret til behandling af kronisk jernophobning forårsaget af blodtransfusioner, i det tilfælde hvor deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig. Indikationen gælder følgende patientgrupper:

- Pædiatriske patienter med beta-thalassæmi major med jernophobning forårsaget af regelmæssige blodtransfusioner ( $\geq 7$  ml/kg/måned af pakkede røde blodceller) i alderen 2 til 5 år
- Pædiatriske og voksne patienter med beta-thalassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner ( $< 7$  ml/kg/måned pakkede røde blodceller) i alderen 2 år og derover
- Pædiatriske og voksne patienter med andre anæmier i alderen 2 år og derover.

### Ikke-transfusionsafhængig thalassæmi

Hos patienter i alderen 10 år og derover med ikke-transfusionsafhængige thalassæmi-syndromer er deferasirox ligeledes indiceret til behandling af kronisk jernophobning, der kræver kelerende behandling, når deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

### Kontraindikationer<sup>1</sup>

- Deferasirox er kontraindiceret hos patienter med overfølsomhed over for det aktive stof eller flere af hjælpestofferne
- Deferasirox er kontraindiceret til brug i kombination med andre jernkelerende behandlinger, eftersom sikkerheden ved disse kombinationer ikke er klarlagt
- Deferasirox er kontraindiceret hos patienter med en anslået kreatininclearance  $< 60$  ml/min
  - Deferasirox er ikke undersøgt hos patienter med nedsat nyrefunktion og er kontraindiceret hos patienter med en anslået kreatininclearance  $< 60$  ml/min

# Påbegyndelse af behandling med deferasirox

## Inden påbegyndelse af behandling

Foranstaltninger inden behandling <sup>1</sup>	
Test	Før behandling
SF	✓
LIC <sup>a</sup>	✓
Serumkreatinin	2x
CrCl og/eller plasmacystatin C	✓
Proteinuri	✓
Serum-aminotransferaser (ALAT og ASAT)	✓
Bilirubin	✓
Alkalisk fosfatase	✓
Test af hørelse	✓
Test af syn	✓
Vægt og højde	✓
Seksuel udvikling hos pædiatriske patienter	✓

ALAT, alaninaminotransferase; ASAT, aspartataminotransferase; CrCl, kreatininclearance; LIC, jernkoncentration i leveren; SF, serumferritin.

<sup>a</sup>Til patienter med ikke-transfusionsafhængig thalassæmi (NTDT): Mål jernophobning med LIC. Til patienter med NTDT er LIC den foretrukne metode til bestemmelse af jernophobning og bør anvendes, hvor det er muligt. Der skal udvises forsigtighed under kelerende behandling for at minimere risikoen for overkelering hos alle patienter.<sup>1</sup>

## Skift mellem Exjade filmovertrukne tabletter og generiske udgaver af deferasirox dispergible tabletter

I EU er lægemidler, som indeholder deferasirox, registreret som filmovertrukne tabletter med styrker på 90 mg, 180 mg og 360 mg samt som dispergible tabletter i styrker på 125 mg, 250 mg og 500 mg, som markedsføres under forskellige handelsnavne som generiske alternativer til Exjade. På grund af forskellige farmakokinetiske profiler mellem Exjade filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter, skal der tages en 30 % mindre dosis ved filmovertrukne tabletter i forhold til dosis ved dispergible tabletter.

Som reference er de tilsvarende doser for Exjade filmovertrukne tabletter og deferasirox dispergible tabletter vist i tabellerne nedenfor.

Kronisk jernophobning forårsaget af transfusioner

	Exjade filmovertrukne tabletter	Deferasirox dispergible tabletter
Startdosis	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag
Alternativ startdosis	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag
	21 mg/kg/dag	30 mg/kg/dag
Justeringsstrin	3,5 - 7 mg/kg/dag	5 - 10 mg/kg/dag
Maksimal dosis	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag

Ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer

	Exjade filmovertrukne tabletter	Deferasirox dispergible tabletter
Startdosis	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag
Justeringsstrin	3,5 - 7 mg/kg/dag	5 - 10 mg/kg/dag
Maksimal dosis	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag

### Exjade filmovertrukne tabletter findes i tre styrker

- Filmovertrukne tabletter: 90 mg, 180 mg og 360 mg
- Tabletterne er ovale og blå
- Kan tages på tom mave eller med et let måltid
- Tabletterne kan synkes hele med vand
- Til patienter, som ikke kan synke hele tabletter, kan Exjade filmovertrukne tabletter knuses og strøs over blød mad (f.eks. yoghurt eller æblemos)
- Indeholder ikke lactose.



# Dosering af Exjade filmovertrukne tabletter til patienter med kronisk jernophobning forårsaget af transfusioner

- Anbefalet startdosis: 14 mg/kg/dag kropsvægt<sup>1</sup>
- Doser > 28 mg/kg/dag anbefales ikke<sup>1</sup>
- Monitorér patienterne regelmæssigt<sup>1</sup>.

## Startdosis og dosisjustering for Exjade (deferasirox) filmovertrukne tabletter hos patienter med kronisk jernophobning som følge af transfusioner<sup>1</sup>

PÅBEGYND behandling	OPTITRÉR for at nå mål, når det er nødvendigt <sup>a</sup>	NEDITRÉR for at undgå overkelering	AFBRYD Overvej afbrydelse, når mål er opnået
<b>14 mg/kg kropsvægt pr. dag (anbefalet startdosis)</b> 20 U (~ 100 ml/kg) PRBC'er eller SF > 1000 µg/l	Forøg i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag	Reducér dosis i trin på 3,5 til 7 mg/kg/dag, når SF=500- 1000 µg/l eller monitorér nøje lever- og nyrefunktion samt serum-ferritinniveau	SF faldet vedvarende til < 500 µg/l
<b>7 mg/kg kropsvægt pr. dag</b> < 7 ml/kg/måned PRBC'er (~ < 2 enheder/måned for en voksen)	Forøg i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag		
<b>21 mg/kg kropsvægt pr. dag</b> > 14 ml/kg/måned PRBC'er (~ > 4 enheder/måned for en voksen)	Forøg i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag Overvej alternative behandlingsmuligheder, hvis der ikke er opnået tilfredsstillende kontrol ved doser på >28 mg/kg/dag	Reducér dosis i trin på 3,5 til 7 mg/kg/dag, når SF vedvarende ligger < 2500 µg/l og viser en faldende tendens over tid eller tæt monitorering af lever- og nyrefunktion samt serum- ferritinniveau	
<b>Patienter, der allerede er i hen- sigtsmæssig behandling med deferoxamin</b> Startdosis af deferasirox, der numerisk er en tredjedel af dosis af deferoxamin kan overvejes	Forøg i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag, hvis dosis er < 14 mg/kg kropsvægt pr. dag, og tilstrækkelig effekt ikke er opnået	Reducér dosis i trin på 3,5 til 7 mg/ kg/dag, når SF vedvarende < 2500 µg/l og viser en faldende tendens over tid eller tæt monitorering af lever- og nyrefunktion samt serum- ferritinniveau	

PRBC'er, pakkede røde blodlegemer; SF, serumferritin; U, enheder.

<sup>a</sup>Derudover bør det kun overvejes at øge dosis, hvis patienten tolererer lægemidlet godt.

## Pædiatriske patienter med jernophobning forårsaget af transfusioner<sup>1</sup>

- Dosisanbefalingerne til pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år med jernophobning forårsaget af transfusioner er de samme som for voksne patienter.
- Det anbefales, at serumferritin monitoreres hver måned for at vurdere patientens respons på behandlingen og for at minimere risikoen for overkelering.
- Der skal tages højde for ændringer i pædiatriske patienters vægt over tid i forbindelse med beregningen af dosis.
- Hos børn i alderen 2 til 5 år med jernophobning forårsaget af transfusioner er eksponeringen lavere end hos voksne. Denne aldersgruppe kan derfor kræve højere doser end det, der er nødvendigt hos voksne. Startdosis til børn skal imidlertid være den samme som hos voksne efterfulgt af individuel titrering.

# Dosering af Exjade filmovertrukne tabletter til patienter med ikke-transfusionsafhængig thalassæmi (NTDT)

- Anbefalet startdosis: 7 mg/kg/dag kropsvægt<sup>1</sup>
- Doser > 14 mg/kg/dag anbefales ikke<sup>1</sup>
- Et enkelt behandlingsforløb med Exjade anbefales for patienter med NTDT<sup>1</sup>
- Monitorér patienterne regelmæssigt<sup>1</sup>

## Startdosis med Exjade filmovertrukne tabletter og dosisjustering til patienter med ikke-transfusionsafhængig thalassæmi<sup>1</sup>

PÅBEGYND behandling <sup>a</sup>	OPTITRÉR for at nå mål, når det er nødvendigt <sup>a,b</sup>	NEDTITRÉR for at undgå overkelering	STOP behandlingen, når mål er opnået
7 mg/kg/dag	Forøg i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag	Reducér dosis til 7 mg/kg/dag eller derunder eller tæt monitorering af lever- og nyrefunktion samt serumferritinniveau	Der findes ingen data om genbehandling af patienter, som igen ophober jern efter at have opnået et tilfredsstillende jernniveau, og 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 vedvarende ≤ 2000 µg/l	MÅL LIC < 3 mg Fe/g dw ELLER SF vedvarende < 300 µg/l

dw, tør vægt; LIC jernkoncentration i leveren; SF, serumferritin.

<sup>a</sup>Doser over 14 mg/kg/dag anbefales ikke til patienter med NTDT. Hos patienter, der ikke har fået vurderet LIC, og hvor SF er ≤ 2000 µg/l, bør dosering ikke overstige 7 mg/kg/dag.

<sup>b</sup>Derudover bør det kun overvejes at øge dosis, hvis patienten tolererer lægemidlet godt.

## Pædiatriske patienter med NTDT<sup>1</sup>

Dosis må ikke overstige 7 mg/kg/dag hos pædiatriske patienter. LIC skal monitoreres hver 3. måned, når SF er ≤ 800 µg/l for at undgå overkelering.

ADVARSEL: Data for børn med NTDT er meget begrænsede. Som følge af dette bør deferasirox-behandling monitoreres tæt for at detektere bivirkninger og følge jernbelastning hos den pædiatriske population. Der anbefales et enkelt behandlingsforløb til NTDT-patienter. Inden behandling af børn med svær jernophobning og NTDT med deferasirox bør lægen derudover være opmærksom på, at resultaterne af langsigtet eksponering hos disse patienter p.t. ikke er kendt.

## Overvejelser i forbindelse med afbrydelse af behandling med deferasirox<sup>1</sup>

Overvejelse	Betingelser for afbrydelse af behandling
SF	Overvej at afbryde behandlingen, hvis SF vedvarende er < 500 µg/l (ved jernophobning forårsaget af transfusioner) eller < 300 µg/l (ved NTDT-syndromer). Behandlingen skal genoptages, når klinisk overvågning viser, at der er kronisk jernophobning.
Serumkreatinin/ kreatininclearance	Afbryd behandlingen hos voksne og pædiatriske patienter, når serumkreatinin forbliver > 33 % over baseline (gennemsnit inden behandling) og/eller CrCl < LLN (90 ml/min) efter dosisreduktion. Behandlingen kan genoptages alt efter den enkelte patients kliniske forhold. – henvis også patienten til en nyrespecialist og overvej biopsi
Proteinuri	Overvej at afbryde behandlingen eller reducere dosis – henvis også patienten til en nyrespecialist og overvej biopsi i tilfælde af vedvarende anomalitet
Tubulære markører	Overvej at afbryde behandlingen eller reducere dosis, hvis der er anomaliteter i niveaet af tubulære markører, og/eller, hvis det er klinisk indiceret – henvis også patienten til en nyrespecialist og overvej biopsi i tilfælde af vedvarende anomalitet
Serumtransaminase (ALAT og ASAT)	Afbryd behandlingen, hvis der er vedvarende og tiltagende stigning i leverenzymen, som ikke kan tilskrives andre årsager. Behandlingen kan genoptages med forsigtighed ved en lavere dosis, når leverfunktionen igen er normal, eller årsagen til den unormale leverfunktion er blevet klarlagt.
Metabolisk acidose	Overvej at afbryde behandlingen ved udvikling af metabolisk acidose
Syn og hørelse	Overvej at afbryde behandlingen eller reducere dosis, hvis der forekommer syns- eller høreforstyrrelser.
Uforklarlig cytopeni	Overvej at afbryde behandlingen ved udvikling af uforklarlig cytopeni
SJS, TEN, DRESS, eller anden alvorlig hudreaktion	Mistanke om en hvilken som helst alvorlig hudreaktion: seponér straks behandlingen, og undlad at genoptage
Overfølsomheds- reaktioner (f.eks. anafylaksi, angioødem)	Forekomst af reaktion: seponér behandlingen, og iværksæt passende medicinsk intervention. Undlad genoptagelse hos patienter, der har oplevet en overfølsomhedsreaktion, som følge af risikoen for anafylaktisk shock

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



# Monitoreringsanbefalinger til patienter før og under behandling med deferasirox<sup>1</sup>

	Ved base-line	Første måned efter start af deferasirox eller første måned efter dosisændring	Hver måned	Hver 3. måned	Hvert år
SF	✓		✓		
LIC <sup>a</sup>	✓			✓ (pædiatriske patienter, hvis SF er ≤ 800 µg/l)	
Serumkreatinin	2x	Hver uge (også ugentligt den første måned efter dosisændring)	✓		
Kreatininclearance og/ eller plasmacystatin C	✓	Hver uge (også ugentligt den første måned efter dosisændring)	✓		
Proteinuri	✓		✓		
Serumtransaminaser, bilirubin, alkalisk fosfase	✓	Hver 2. uge	✓		
Vægt og højde	✓				✓ (pædiatriske patienter)
Høre- og synsprøve (herunder funduskopi)	✓				✓
Kønsudvikling (pædiatriske patienter)	✓				✓

<sup>a</sup>Til patienter med ikke-transfusionsafhængig thalassæmi (NTDT): Mål jernophobning med LIC. Til patienter med NTDT er LIC den foretrukne metode til bestemmelse af jernophobning og bør anvendes, hvor det er muligt. Der skal udvises forsigtighed under kelerende behandling for at minimere risikoen for overkelering hos alle patienter.

Analyseresultaterne for serumkreatinin, kreatininclearance, plasmacystatin C, proteinuri, serumferritin, levertransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase skal registreres og regelmæssigt vurderes for tendenser. Resultaterne skal også noteres i patientdiagrammerne sammen med baselineniveauerne før behandling for alle test.

xxx

# Renal sikkerhedsprofil

## Resultater fra kliniske forsøg

### *Parametre målt i kliniske forsøg<sup>1</sup>*

I kliniske forsøg med deferasirox blev der udelukkende inkluderet patienter med et serumkreatininniveau inden for normalområdet i henhold til alder og køn. Den individuelle baseline værdi for serumkreatinin blev beregnet som gennemsnittet af to (og for nogle patienter tre) serumkreatininværdier før behandlingen. Middel-intrapatient-variationskoefficienten for disse to eller tre målinger før behandlingen var ca. 10 %.<sup>1</sup> Derfor anbefales gentagne serumkreatininværdier før påbegyndelse af behandling med deferasirox. I løbet af behandlingen blev serumkreatinin monitoreret hver måned, og når indiceret, blev dosis justeret for stigninger i serumkreatinin som beskrevet herunder.

### *Resultater fra de etårige hovedforsøg<sup>1</sup>*

Under kliniske forsøg havde omkring 36 % af patienterne stigninger i serumkreatinin på > 33 % ved  $\geq 2$  på hinanden følgende lejligheder, til tider over den øvre grænse for normalområdet. Disse var dosisafhængige. Omkring to tredjedele af de patienter, der udviste øget serumkreatinin, faldt tilbage under niveauet på 33 % uden dosisjustering. Hos den sidste tredjedel reagerede stigningen i serumkreatinin ikke altid på en dosisreduktion eller en dosisafbrydelse. I nogle tilfælde er der således kun observeret en stabilisering af serumkreatininværdierne efter en dosisreduktion.

### *Monitorering af serumkreatinin og CrCl<sup>1</sup>*

Det anbefales, at serumkreatinin dobbeltbestemmes før påbegyndelse af behandling. **Serumkreatinin, CrCl** (vurderet med Cockcroft-Gault- eller MDRD-formlen (Modification of Diet in Renal Disease) hos voksne og med Schwartz-formlen hos børn) og/eller niveauet af plasmacystatin C **skal monitoreres inden behandlingsstart, ugentligt i den første måned efter påbegyndelse eller ændring af behandling med deferasirox, og derefter månedligt.**

## Renal sikkerhedsprofil (fortsat)

### Metoder til vurdering af CrCl

Til orientering følger her en kort oversigt over metoder til beregning af CrCl hos voksne og børn ved ordination af deferasirox.<sup>1</sup>

#### Voksne patienter

Når en metode er valgt, må der ikke skiftes mellem formlerne.

##### Cockcroft–Gault-formlen<sup>2</sup>

Cockcroft-Gault-formlen benytter kreatininmålinger og patientens vægt til at forudsige CrCl.

Formlen angiver CrCl i ml/min.

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

Hos kvindelige patienter multipliceres kreatininclearance med 0,85.

##### CKD-EPI-ligning<sup>3,4</sup>

I almen praksis og ud fra et offentligt sundhedsperspektiv foretrækkes vedtagelse af CKD-EPI-beregningen i Nordamerika, Europa og Australien og brug som kontrolmål til alle nye beregninger alle steder.

Glomerulær filtrationshastighed (GFR) =  $141 \times \min(\text{SCr}/\kappa, 1)^\alpha \times \text{maks.}(\text{SCr}/\kappa, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{alder}} \times 1,018$  [hvis kvinde]  $\times 1,159$  [hvis sort], hvor SCr er serumkreatinin,  $\kappa$  er 0,7 for kvinder og 0,9 for mænd,  $\alpha$  er  $-0,329$  for kvinder og  $-0,411$  for mænd, min. indikerer minimum for SCr/ $\kappa$  eller 1, og maks. indikerer maksimum for SCr/ $\kappa$  eller 1.

#### Børn

##### Schwartz-formlen<sup>5</sup>

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

SCr skal måles med Jaffe-metoden.

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

<sup>a</sup>Hvis serumkreatinin angives i mmol/l i stedet for mg/dl, skal konstanten være 815 i stedet for 72.

<sup>b</sup>Konstanten er 0,55 hos børn og unge piger eller 0,70 hos unge drenge.

## Renal monitorering og handlinger<sup>1</sup>

Exjade (deferasirox) filmovertrukne tabletter: reducer dosis med 7 mg/kg/dag, hvis

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

---

Afbryd behandling efter dosisreduktion, hvis

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

---

Monitorering og handling for **nyretubulær funktion**

- Proteinuri (prøven skal tages inden behandlingsstart og derefter hver måned)
- Glucosuri hos ikke-diabetikere og lave niveauer af serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (overvåg efter behov)
- Overvej dosisreduktion eller afbrydelse, hvis der opstår abnormiteter i niveauet af markører for nyre tubulær funktion og/eller som klinisk indiceret
- Der er primært rapporteret renal tubulopati hos børn og unge med beta-thalassæmi i behandling med deferasirox

---

Henvi patienten til en nyrespecialist og overvej **nyrebiopsi**

- Når serumkreatinin er signifikant forhøjet, og hvis der er påvist en anden anormalitet (f.eks. proteinuri, tegn på Fanconi-syndrom) trods dosisreduktion eller afbrydelse

---

Patienter med allerede eksisterende nyreproblemer og patienter i behandling med lægemidler, der nedsætter nyrefunktionen kan have større risiko for komplikationer. Det er vigtigt at være omhyggelig med tilstrækkelig hydrering af patienter, der får diarré eller kaster op

---

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

---

Overvej hyperammonæmisk encefalopati og tidlig måling af ammoniakniveauer, hvis

- Patienten udvikler uforklarlige forandringer i sindstilstand under behandling med deferasirox, især hos børn.
-



**Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem.**

Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

# Hepatisk sikkerhedsprofil

## Vurdering af leverfunktion<sup>1</sup>

Forhøjede leverfunktionsværdier er observeret hos patienter i behandling med deferasirox

- Der er rapporteret tilfælde af leversvigt, til tider dødelige, efter markedsføring hos patienter i behandling med deferasirox
- De fleste rapporter om leversvigt vedrørte patienter med signifikante komorbiditeter herunder allerede eksisterende levercirrose
- Deferasirox' rolle som bidragende eller forværende faktor kan dog ikke udelukkes

Monitorér serumtransaminaser, bilirubin alkalisk fosfatase, inden behandlingen påbegyndes, hver 2. uge i den første måned og derefter hver måned

- Afbryd behandling i tilfælde af vedvarende og tiltagende stigning i leverenzymmer

## Anbefaling ved nedsat leverfunktion<sup>1</sup>

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

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

- Dosis skal reduceres betragteligt efter en tiltagende stigning på op til en grænse på 50 %, og deferasirox skal anvendes med forsigtighed til disse patienter
- Hos alle patienter skal leverfunktionen monitoreres før behandling, hver 2. uge i den første måned og derefter hver måned

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

Overvej hyperammonæmisk encefalopati og tidlig måling af ammoniakniveauer hos patienter, der udvikler uforklarlige forandringer i sindstilstand under behandling med deferasirox, især hos børn

DK2301189482

Godkendt af lægemiddelstyrelsen 12/2022

#### Referencer

- Referencer: 1. EXJADE [EU-produktresumé]. Novartis; 25. august 2022.
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.



**Novartis Healthcare A/S**

Edvard Thomsens Vej 14, 3., 2300 København S.

© Novartis2022



# Lægens referencetjekliste for dosering af deferasirox og biologisk monitorering

**Dette dokument fremhæver de vigtigste oplysninger om krav til Exjade-dosering, dosisjustering og biologisk monitorering. Fuldstændige oplysninger om dosering af Exjade, dosisjustering og biologisk monitorering kan findes i produktresumeeet for Exjade.**

Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 12/2022  
DK2301189482

## Kronisk jernophobning som følge af transfusion

Efter ~100 ml/kg pakkede røde blodlegemer (~20 enheder) eller serum-ferritinniveauer

> 1000 µg/l

→ **Startdosis: 14 mg/kg/dag (FCT) \***

I tilfælde af at behandling påbegyndes med deferasirox DT, bør startdosis tilpasses. Til reference er startdosis for Exjade DT 20 mg/kg/dag (se informationsmateriale for sundhedsfagligt personale for flere oplysninger)

## Ikke-transfusionsafhængig thalassæmi

Hvis LIC er  $\geq 5$  mg Fe/g tørvægt eller serum-ferritin konsekvent > 800 µg/l

→ **Startdosis: 7 mg/kg/dag (FCT) \***

I tilfælde af at behandling påbegyndes med deferasirox DT, bør startdosis tilpasses. Til reference er startdosis for Exjade DT 10 mg/kg/dag (se informationsmateriale for sundhedsfagligt personale for flere oplysninger)

**Start behandling**

## Biologisk monitorering

### Serum-ferritin:

- Ved *baseline*
- Rutinemæssig månedlig monitorering

### LIC (kun NTD-patienter):

- Ved *baseline*
- Hver 3. måned (kun for pædiatriske patienter, hvis serum-ferritin er  $\leq 800$  µg/l)

### Serum-kreatinin:

- Dobbelbestemmes ved *baseline*
- Ugentligt i den første måned efter initiering af deferasirox eller efter dosisjustering,
- Rutinemæssig månedlig monitorering

### Kreatininclearance og/eller plasma-

#### cystatin C:

- Ved *baseline*
- Ugentligt i den første måned efter initiering af deferasirox eller efter dosisjustering
- Rutinemæssig månedlig monitorering

### Proteinuri:

- Ved *baseline*
- Rutinemæssig månedlig monitorering

### Leverfunktion (serum-transaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase):

- Ved *baseline*
- Hver 2. uge i den første måned efter initiering af deferasirox eller efter dosisjustering
- Rutinemæssig månedlig monitorering

### Legemsvægt og højde:

- Ved *baseline*
- Rutinemæssig årlig monitorering (pædiatriske patienter)

### Auditive tests og synstests (herunder funduskopi)

- Ved *baseline*
- Rutinemæssig årlig monitorering

### Pubertetssudvikling (pædiatriske patienter)

- Ved *baseline*
- Rutinemæssig årlig monitorering

### Samtidig administration af lægemidler for at undgå lægemiddelinteraktioner (lægemiddeltipe og koncentration i henhold til produktresumé)

- Regelmæssigt
- Ved behandlingsskift

### Optitreres, hvis serum-ferritin er > 2500 µg/l

- Øges i trin på 3,5 til 7 mg/kg/dag (FCT, maks. dosis: 28 mg/kg/dag)

### Nedtitreres, hvis serum-ferritin er < 2500 µg/l

- Dosisreduktion i trin på 3,5 - 7 mg/kg/dag (FCT)
- Nyre- og leverfunktion samt serum-ferritinniveauer skal nøje overvåges

### Optitreres, hvis serum-ferritin er > 2000 µg/l

- eller hvis LIC  $\geq 7$  mg Fe/g tørvægt
- Øges i trin på 3,5 til 7 mg/kg/dag (FCT, maks. dosis: 7 mg/kg/dag for pædiatriske patienter og 14 mg/kg/dag for voksne)

### Nedtitreres, hvis serum-ferritin er $\leq 2000$ µg/l, eller hvis LIC < 7 mg Fe/g tørvægt

- Dosisreduktion til 3,5 - 7 mg/kg/dag (FCT)
- Nyre- og leverfunktion samt serum-ferritinniveauer skal nøje overvåges

**Juster dosis under behandlingen\***

- Hvis det ønskede serum-ferritinniveau er nået, eller hvis det konsekvent er < 500 µg/l

**Afbryd behandlingen.**

- Hvis det ønskede serum-ferritinniveau er nået eller konsekvent er < 300 µg/l, eller hvis LIC < 3 mg Fe/g tørvægt. *Genbehandling frarådes.*

- Hvis serum-kreatinin forbliver > 33 % over *baseline* og/eller kreatinin-clearance < LLN (90 ml/min.) efter dosisreduktion, der ikke kan henføres til andre årsager
- Hvis der er vedvarende proteinuri
- Hvis der er abnormiteter i niveauet af tubulære markører, og/eller hvis det er klinisk indiceret\*\*
- Hvis der er en vedvarende og progressiv stigning i leverenzymen (serum-transaminaser), der ikke kan henføres til andre årsager
- Hvis der er syns- eller høreforstyrrelser\*\*
- Hvis der udvikles cytopeni uden kendt årsag
- Andet<sup>§</sup>

\*Yderligere eksempler på dosisberegning eller -justeringer findes i produktresumet. Bemærk: Der kræves en lavere dosis ved skift fra deferasirox DT til Exjade FCT. Som beskrevet omhandlet i produktresumet: På grund af forskellige farmakokinetiske profiler er en 30 % lavere dosis af EXJADE FCT nødvendig sammenlignet med den anbefalede dosis for EXJADE DT. \*\* Dosisreduktion kan også overvejes. <sup>§</sup> se produktresumet for andre dosisjusteringer/-afbrydelser ved nyre og lever anomalier, metabolisk acidose, SCAR'er, overfølsomhedsreaktioner. FCT= filmovertrukne tabletter; DT = dispergible tabletter; LIC = jernkoncentration i leveren; NTD = ikke-transfusionsafhængig thalassæmi; DT = dispergible tabletter.

# Exjade<sup>®</sup> (deferasirox) Håndbogen

\_\_\_\_\_  
NAVN

\_\_\_\_\_  
DATO



# Indholdsfortegnelse

## Exjade® Håndbogen

- Indledning ..... 4
- Deferasirox i forskellige former ..... 5
- Hvad er Exjade? ..... 6
- Hvorfor har du fået ordineret Exjade? ..... 6
- Hvordan virker Exjade? ..... 7
- Hvad anvendes Exjade mod? ..... 7
- Hvordan skal du tage Exjade filmovertrukne tabletter? ..... 8
- Hvordan kontrolleres din behandling? ..... 10
- Er der bivirkninger ved Exjade? ..... 11
- Må du bruge anden medicin sammen med Exjade? ..... 12
- Prævention ..... 13
- Dine fremskridt med Exjade ..... 13
- Baggrundsoplysninger ..... 14
- Påbegyndelse af Exjade-behandlingen ..... 15

## Indledning: Exjade® (deferasirox) Håndbogen

---

Denne håndbog indeholder vigtige oplysninger om Exjade. Du vil lære om hvordan du skal tage Exjade korrekt, overvågning af din behandling, mulige bivirkninger og indtagelse af anden medicin, mens du får Exjade.

EXJADE er registreret som fillovertrukne tabletter i EU. Lægemidler, der indeholder deferasirox, fås dog også som fillovertrukne tabletter og dispergible tabletter, som markedsføres under andre handelsnavne som generiske alternativer til EXJADE. Ved skift fra dispergible deferasirox-tabletter til EXJADE fillovertrukne tabletter skal der tages en lavere dosis end for de dispergible deferasirox-tabletter. Hvis du ikke tager den justerede lavere dosis, som din læge har ordineret på din recept for EXJADE fillovertrukne tabletter, kan du komme til at tage mere EXJADE, end du skal, og så kan du få bivirkninger på grund af en overdosering. Hvis det sker, skal du straks kontakte lægen eller skadestuen, da det kan være nødvendigt med medicinsk behandling (se side 9). Du kan opleve bivirkninger såsom mavesmerter, diarré, kvalme og opkastning samt nyre- eller leverproblemer, som kan være alvorlige.

## **Deferasirox fås i flere forskellige lægemiddelformer. Hver lægemiddelform har en bestemt form og farve og skal tages på en bestemt måde**

---

Det er vigtigt, at du tager lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning.

Exjade filmovertrukne tabletter er blå ovale tabletter, som kan sluges hele på tom mave eller med et let måltid. Hvis du ikke kan synke hele tabletter, kan Exjade filmovertrukne tabletter knuses og strøs over blød mad.



Tabletterne er ikke vist i naturlig størrelse

## Hvad er Exjade (deferasirox)?

---

Exjade er en jernkelator (også kaldet et kelerende stof), som anvendes til at fjerne overskud af jern fra kroppen.

## Hvorfor har du fået ordineret Exjade?

---

Ved en række sygdomme er der behov for blodtransfusion, f.eks.:

- Beta-thalassæmi major
- Seglcellesygdom
- Myelodysplastiske syndromer med lavere risiko (MDS)
- Andre former for anæmi (blodmangel)

Hvis du lider af en af disse sygdomme, har du sandsynligvis fået en eller flere blodtransfusioner. Blodtransfusioner indeholder de raske røde blodlegemer, som din krop har brug for, og som gør, at du får det bedre.

Alle de blodtransfusioner, du får, indeholder jern. Jern er vigtigt, fordi de røde blodlegemer bruger det til at transportere ilt rundt i kroppen. Kroppen er dog ikke i stand til på naturlig måde at fjerne eventuelt overskydende jern.

Mængden af jern i kroppen stiger for hver blodtransfusion. Det betyder, at jernet ophobes i kroppen, og der opstår **kronisk jernophobning**. For meget jern kan være skadeligt og give skader på organer som hjerte og lever.

Det er vigtigt, at det overskydende jern bliver fjernet, så dit jernniveau holdes på et sikkert og sundt niveau.

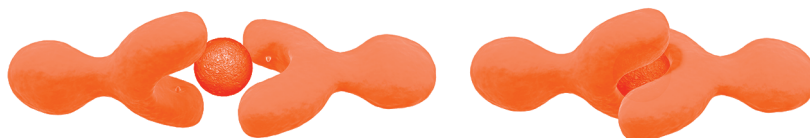


## Hvordan virker Exjade?

---

Exjade virker ved hjælp af en proces, der kaldes **kelering**.

Efter indtagelse optages Exjade i blodet, hvor det "opfanger" eventuelt overskydende jern.



## Hvad anvendes Exjade mod?

---

Exjade anvendes til behandling af kronisk jernophobning forårsaget af hyppige blodtransfusioner hos patienter i alderen 6 år og derover med beta-thalassæmi major.

Exjade anvendes også til behandling af kronisk jernophobning, når et lægemiddel kaldet deferoxamin ikke kan bruges eller ikke har tilstrækkelig virkning hos patienter med beta-thalassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner, til patienter med andre typer af anæmi (blodmangel) og til børn i alderen 2-5 år.

Exjade anvendes endvidere til ikke-transfusionsafhængige patienter i alderen 10 år og derover, der har fået jernophobning i forbindelse med deres thalassæmisyndrom, når behandling med deferoxamin ikke kan bruges eller ikke har tilstrækkelig virkning.

## Hvordan skal du tage Exjade (deferasirox) filmovertrukne tabletter?

---

### Hvilken dosis skal du tage?

Den dosis af Exjade filmovertrukne tabletter, som lægen har ordineret til dig, er baseret på din vægt, dit aktuelle jernniveau, din lever- og nyrefunktion, og hyppigheden af dine blodtransfusioner.

Hvis du bor i EU, fås der lægemidler med deferasirox registreret som filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter, som markedsføres under andre handelsnavne som generiske alternativer til Exjade. Hvis du skifter fra deferasirox dispergible tabletter til Exjade filmovertrukne tabletter, skal du tage en lavere dosis end af de dispergible tabletter. Tal med din læge om dette.

Hvis du skifter fra et andet lægemiddel (f.eks. deferoxamin) til Exjade filmovertrukne tabletter, kan din læge vælge din dosis af Exjade ud fra, hvor meget af det andet lægemiddel du tog.

### Hvilke tabletter skal du tage?

Exjade filmovertrukne tabletter fås i forskellige tablettørrelser, og du skal muligvis tage mere end én tablet. Lægen fortæller dig, hvor mange tabletter og hvilke(n) styrke(r) tablet du skal tage hver dag.

### Exjade filmovertrukne tabletter



90 mg



180 mg



360 mg

---

## Hvordan og hvornår skal du tage Exjade filmovertrukne tabletter?

Exjade filmovertrukne tabletter skal synkes hele med vand. Til patienter, som ikke kan synke hele tabletter, kan Exjade filmovertrukne tabletter knuses og indgives ved at strø den fulde dosis over en lille portion blød mad som f.eks. yoghurt eller æblemos.

Hele dosen skal indtages øjeblikkeligt og må ikke gemmes til senere.

Exjade filmovertrukne tabletter skal tages en gang om dagen, helst på samme tidspunkt hver dag, og kan tages på tom mave eller sammen med et let måltid.

### Hvis du glemmer at tage Exjade

Hvis du glemmer at tage en dosis Exjade, skal du tage den, når du kommer i tanke om det, selv om det er senere på dagen.

Tag den næste dosis som planlagt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis den næste dag for at erstatte den glemte dosis.

### Hvis du tager mere Exjade, end du skulle have gjort

Hvis du tager mere Exjade, end du skulle have gjort, eller hvis en anden ved et uheld er kommet til at tage dine Exjade tabletter, skal du straks søge læge.

Vis lægen æsken med tabletterne.

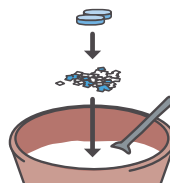
Akut medicinsk behandling kan være nødvendigt.

Du kan opleve bivirkninger såsom mavesmerter, diarré, kvalme og opkastning samt nyre- eller leverproblemer, som kan være alvorlige.

#### Mulighed 1



#### Mulighed 2



## Hvordan kontrolleres din behandling?

Mens du er i behandling med Exjade (deferasirox), skal du have taget regelmæssige laboratorieprøver. Disse prøver viser, hvordan du reagerer på behandlingen. Lægen vil eventuelt justere din dosis op eller ned på baggrund af disse prøver.

Prøve	Før Exjade-start	Hver måned	Årligt
<b>Jern*</b> Serumferritin	✓	✓	
<b>Nyrer</b> Serumkreatinin	✓ Denne blodprøve skal tages <b>to gange</b> før Exjade-start	✓ I den første måned og i den første måned efter en dosisændring: én gang om ugen. Herefter én gang om måneden.	
Kreatinclearance	✓	✓ I den første måned og i den første måned efter en dosisændring: én gang om ugen. Herefter én gang om måneden.	
<b>Lever</b> (serumtransaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase)	✓	✓ I den første måned: hver anden uge. Herefter én gang om måneden.	
<b>Urin</b> (protein i urinen)	✓	✓	
<b>Hørelse og syn</b>	✓		✓
<b>Vægt og højde</b>	✓		✓ Hos børn
<b>Børn</b> Vurdering af kropsudvikling (f.eks. vægt, kønsudvikling og årlig vækst)	✓		✓

\* For ikke-transfusionsafhængige patienter bør LIC (lever-ion-koncentrationen) kontrolleres hver 3. måned, når serumferritin er  $\leq 800 \mu\text{g/l}$

Lægen kan også

- Kontrollere jernniveauet i hjerte eller lever ved hjælp af en **MR-scanning** (magnetisk resonans)
- Tage en **vævsprøve** (biopsi) fra dine nyrer, hvis der er mistanke om alvorlig nyreskade

## Er der bivirkninger ved Exjade?

---

Exjade kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De fleste bivirkninger er milde eller moderate og forsvinder almindeligvis, når du har vænnet dig til behandlingen, dvs. efter et par dage til et par ugers behandling.

De almindelige bivirkninger er bl.a. kvalme, opkastning, diarré, smerter i mave/underliv, oppustethed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, udslæt, hovedpine og kløe.

Din nyre- og leverfunktion vil blive undersøgt, før du påbegynder behandlingen med Exjade, og du vil blive kontrolleret regelmæssigt under behandlingen. (se tabellen på foregående side).

Visse bivirkninger kan være alvorlige og kræve omgående lægehjælp.

*Disse bivirkninger er enten ikke almindelige eller sjældne. Stop med at tage dette lægemiddel, og fortæl det til lægen med det samme, hvis du får en eller flere af følgende:*

- Alvorligt udslæt, besvær med at trække vejret, svimmelhed eller hævelse af især ansigt og hals (tegn på alvorlig allergisk reaktion).
- Udslæt, hudrødme, blister på læber og øjne eller i munden, hudafskalning, høj feber, influenzalignende symptomer, hævede lymfekirtler (tegn på alvorlig hudreaktion).
- Kraftig nedsættelse af din urinproduktion (tegn på nyreproblemer).
- Hvis du kaster blod op og/eller har sort afføring.
- En kombination af døsighed, smerter i den øvre højre del af maven, gulfarvning af hud eller øjne og mørk urin (tegn på leverproblemer).
- Hvis du oplever besvær med at tænke, huske information eller med at løse opgaver, er mindre opmærksom eller føler dig meget søvrig og energiforladt (disse er mulige tegn på et højt niveau af ammoniak i blodet, hvilket kan være forbundet med lever- eller nyreproblemer og føre til ændringer i din hjernefunktion).
- Hvis du ofte oplever mavesmerter, specielt efter spisning eller indtagelse af Exjade.
- Hvis du får svære smerter i den øverste del af maven.
- Hvis du ofte oplever halsbrand.
- Hvis du oplever delvist tab af dit syn.

**Husk: Fortæl det altid til din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet, hvis du oplever bivirkninger. Hvis du oplever alvorlige bivirkninger, skal du STOPPE med at tage lægemidlet og straks kontakte lægen.**

**Indlægssedlen indeholder yderligere oplysninger om bivirkninger og alvorlige bivirkninger.**

## Må du bruge anden medicin sammen med Exjade?

---

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder både medicin som er købt med eller uden recept. Lægen vil muligvis tage blodprøver for at kontrollere blodniveauet af disse lægemidler.

### Vigtige lægemidler, som du skal oplyse lægen om:

- Exjade må ikke tages sammen med andre jernkelatorer.
- Du må ikke tage antacida (medicin til behandling af halsbrand), der indeholder aluminium, på samme tidspunkt af døgnet som Exjade.
- Ciclosporin (bruges til at forhindre kroppen i at afstøde et transplanteret organ eller til andre lidelser som gigt (reumatoid arthritis) eller udslæt (atopisk dermatitis))
- Simvastatin (bruges til at sænke kolesterolniveauet i blodet)
- Visse smertestillende eller antiinflammatoriske lægemidler (f.eks. acetylsalicylsyre, ibuprofen, kortikosteroider)
- Orale biphosphonater (bruges til behandling af osteoporose)
- Antikoagulerende medicin (bruges til at modvirke eller behandle blodpropper)
- Hormonelle graviditetsforebyggende midler (præventionsmidler)
- Bepridil (calciumantagonist, bruges til behandling af hjerteproblemer og migræne)
- Ergotamin (bruges til behandling af migræne)
- Repaglinid (bruges til behandling af diabetes)
- Rifampicin (bruges til behandling af tuberkulose)
- Phenytoin, phenobarbital, carbamazepin (bruges til behandling af epilepsi)
- Ritonavir (bruges i behandlingen af HIV-infektion)
- Paclitaxel (bruges i kræftbehandling)
- Theophyllin (bruges til behandling af luftvejssygdomme såsom astma)
- Clozapin (bruges til behandling af psykiske sygdomme såsom skizofreni)
- Tizanidin (virker muskelafslappende)
- Cholestyramin (bruges til at sænke kolesterolniveauet i blodet)
- Midazolam (virker beroligende og bruges til behandling af angst og hukommelsestab)
- Busulfan (anvendes til at ødelægge patientens egen knoglemarv inden en stamcelletransplantation).

## Prævention

---

Hvis du tager p-piller eller bruger p-plaster til svangerskabsforebyggelse, skal du bruge en yderligere eller en anden præventionsmetode (f.eks. kondom), da Exjade kan nedsætte effekten af p-piller og p-plaster.

## Dine fremskridt med Exjade®

---

### Dine behandlingsmål

Målet med Exjade-behandlingen er at opnå et sundt indhold af jern i kroppen. Du skal til lægen hver måned for at få kontrolleret, hvordan behandlingen skrider frem i forhold til dit **behandlingsmål**.

Lægen fastsætter dit behandlingsmål på baggrund af en blodprøve, der måler serumferritin eller SF-niveau. SF-niveauet viser, hvor meget jern du har i kroppen. Lægen vil enten sænke eller fastholde dit SF-niveau.

### Din Exjade-dosis

Med udgangspunkt i dit SF-niveau, andre blodprøver og hyppigheden af dine blodtransfusioner vil lægen måske beslutte at ændre din dosis.

Når du har taget Exjade i 3-6 måneder, skal du spørge lægen, om du gør fremskridt som planlagt. Hvis ikke du gør fremskridt, skal du spørge lægen, hvad planen er, for at du kan nå dit behandlingsmål.

### Mellem besøgene hos lægen

Der kan ske vigtige ting mellem besøgene hos lægen. Du bør notere dem og fortælle dem til lægen. Det kan f.eks. være:

- Du oplever bivirkninger
- Du kommer i behandling med anden medicin
- Enhver afvigelse fra den ordinerede dosis

## Baggrundsoplysninger

---

Dine baggrundsoplysninger er nyttige både for dig selv og for lægen ved planlægning af din behandling med Exjade (deferasirox). Spørg lægen, hvis du har brug for hjælp til at besvare disse spørgsmål.

### Generelle oplysninger

Fornavn \_\_\_\_\_

Efternavn \_\_\_\_\_

Fødselsdato \_\_\_\_\_

Diagnose \_\_\_\_\_

Har du fået blodtransfusion? Hvis ja, hvor mange og hvor hyppigt?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Har du andre helbredsproblemer?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tager du på nuværende tidspunkt medicin mod andre helbredsproblemer?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Har du allergi?

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## Påbegyndelse af Exjade-behandlingen

---

Du kan begynde at registrere dine fremskridt, når lægen har fastsat dit mål for SF-niveau og din Exjade-dosis. Udfyld dit behandlingsmål og andre oplysninger herunder sammen med lægen.

**Dato:** \_\_\_\_\_

**Nuværende SF-niveau:** \_\_\_\_\_

### Dit behandlingsmål:

Nedsætte dit SF-niveau til

\_\_\_\_\_

### Din Exjade-dosering

Du tager

Exjade filmovertrukne tabletter

- Hvor mange tabletter skal du tage hver dag?

\_\_\_\_\_

### Din vægt:

\_\_\_\_\_

Du kan synke tabletter hele

Du knuser tabletterne og strør dem over blød mad som f.eks. youghurt eller æblemos og spiser det med det samme

- Hvornår skal du tage din medicin hver dag?

\_\_\_\_\_

**Noter:** Notér bemærkninger eller spørgsmål fra besøget hos lægen

---

---

---

---

---

---

---

---



**Novartis Healthcare A/S**  
Edvard Thomsens Vej 14, 3., 2300 København S.  
© Novartis2022