

Uddannelsesmateriale til sundhedspersonale med information om behandling med Deferasirox Mylan (deferasirox) filmovertrukne tabletter

Dette materiale indeholder detaljeret information vedrørende dosering og monitorering af patienter i deferasirox behandling. Informationspakken bruges til at reducere bivirkninger og medicineringsfejl under behandlingen.

Dette materiale er udviklet af Viatris.

Det er vigtigt at indrapportere bivirkninger. Indrapporteringsformularer og information kan findes på www.meldenbivirkning.dk.

Hvis du har spørgsmål vedrørende lægemidlet, bedes du kontakte Medicinsk information på infodk@viatris.com.

For flere detaljer, se produktresuméet.

Indholdsfortegnelse

1. Hvad er deferasirox?.....	3
2. Formulering og administration	4
3. Dosering per indikation – vigtige forskelle for at minimere potentielle medicineringsfejl	5
3.1 Dosering til patienter med ikke-transfusions-afhængig talassæmi (NTDT).....	5
3.2 Dosering til patienter med kronisk jernophobning forårsaget af blodtransfusioner.....	6
4. Krav til sikkerhed og vigtige monitoreringer	8
4.1 Dosisafhængig stigning i serumkreatinin.....	8
4.2 Stigninger i leverfunktionstest ¹	10
4.3 Auditiv (nedsat hørelse) ¹	11
4.4 Okulære forstyrrelser ¹	11
4.5 Overkelering i NTDT ¹	11
5. Andre anbefalinger og tiltag for monitorering	12
6. Indberetning af bivirkninger	14

1. Hvad er deferasirox?

Indikationer

Kronisk transfusionsbetinget jernophobning

Deferasirox Mylan er indiceret til behandling af kronisk jernophobning forårsaget af hyppige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) hos patienter i alderen 6 år og ældre, der har beta-talassæmi major.

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

- pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af regelmæssige blodtransfusioner (≥ 7 ml/kg/måned af pakkede røde blodceller) i alderen 2 til 5 år,
- voksne og pædiatriske patienter med beta-talassæmi major med jernophobning forårsaget af sjældne blodtransfusioner (< 7 ml/kg/måned pakkede røde blodceller) i alderen 2 år og derover,
- voksne og pædiatriske patienter med andre anæmier i alderen 2 år og derover.

Ikke-transfusions-afhængig talassæmi (NTDT)

Hos patienter i alderen 10 år og derover med ikke-transfusionsafhængige talassæmi-syndromer er Deferasirox Mylan også indiceret til behandling af kronisk jernophobning, der kræver kelatbehandling, når deferoxamin-behandling er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

Virkningsmekanisme

Deferasirox er en oral aktiv kelator, der er stærkt selektiv for jern (III). Det er en tridentat ligand, der binder jern med høj affinitet i en 2:1 ratio. Deferasirox fremmer udskillelsen af jern, primært gennem fæces. Deferasirox har lav affinitet for zink og kobber, og forårsager ikke lave serum-niveauer for disse metaller.

I EU fås lægemidler, der indeholder deferasirox, som filmovertrukne tabletter og dispergible tabletter, der markedsføres under forskellige handelsnavne som generiske alternativer til deferasirox. På grund af forskellige farmakokinetiske profiler er der behov for en 30 % lavere dosis af deferasirox filmovertrukne tabletter sammenlignet med den anbefalede dosis af deferasirox dispergible tabletter.

De tilsvarende doser for begge formuleringer er vist i nedenstående tabel:

Transfusionsbetinget jernoverbelastning

	Filmovertrukne tabletter	Dispergible tabletter
Start dosering	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag
Alternativ start dosering	7 mg/kg/dag 21 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag 30 mg/kg/dag
Trin til justering	3,5 – 7 mg/kg/dag	5 – 10 mg/kg/dag
Maksimal dosering	28 mg/kg/dag	40 mg/kg/dag

NTDT syndrom

	Filmovertrukne tabletter	Dispergible tabletter
Start dosering	7 mg/kg/dag	10 mg/kg/dag
Trin til justering	3,5 – 7 mg/kg/dag	5 – 10 mg/kg/dag
Maksimal dosering	14 mg/kg/dag	20 mg/kg/dag

Bemærk: Doseringsdetaljer for dispergible tabletter i ovenstående tabel er i henhold til Exjade RMP.

Formål med dette materiale

Dette materiale er til læger, der ordinerer Deferasirox Mylan. Det giver detaljeret information omkring dosering og påkrævet overvågning af patienter, der behandles med deferasirox for at minimere potentielle sikkerhedsrisici. For flere kopier af uddannelses materialet, kontakt Viatris Medicinsk Information på infodk@viatris.com.

For den fulde sikkerhedsinformation, se produktresuméet for Deferasirox Mylan.

2. Formulering og administration

Deferasirox Mylan leveres som filmovertrukne tabletter, der er tilgængelige i tre styrker: 90 mg, 180 mg og 360 mg filmovertrukne tabletter

Deferasirox kan tages på tom mave eller i forbindelse med et let måltid.¹ Deferasirox skal sluges hele sammen med vand. Til patienter der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan deferasirox knuses og indtages ved at drysse den fulde dosis over blød mad, som f.eks. yoghurt eller æblemos. Doseringen skal indtages omgående og al maden skal spises. Maden må ikke gemmes til senere brug.¹ Deferasirox skal tages en gang om dagen, helst på samme tidspunkt.¹

3. Dosering per indikation – vigtige forskelle for at minimere potentielle medicineringsfejl

3.1 Dosering til patienter med ikke-transfusions-afhængig talassæmi (NTDT)

- Anbefalet startdosering af deferasirox: 7 mg/kg kropsvægt/dag.¹
- Dosering >14 mg/kg/dag anbefales ikke.¹
- Kun ét behandlingsforløb med deferasirox anbefales til patienter med NTDT.¹
- Monitorér dine patienter regelmæssigt for at sikre den rette behandling.¹

Deferasirox: Startdosering og dosisjusteringer til patienter med NTDT			
PÅBEGYND Deferasirox ^a	OP-TITRER Hvis nødvendigt for at opnå målet: monitorér månedligt	NED-TITRER For at undgå overkelering: monitorér månedligt	STOP Klusion behandlingen, når målet er opnået
7 mg/kg/dag	Øg dosis i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag op til en maksimal dosering på 14 mg/kg/dag for voksne patienter og 7 mg/kg/dag for pædiatriske patienter ^a	Nedsæt dosis til 7 mg/kg/dag eller mindre. Monitorér nøje nyre- og leverfunktion samt serumferritinniveauer	Genbehandling anbefales ikke til patienter med NTDT
LIC ^b ≥5 mg Fe/g tørvægt ELLER SF konsekvent >800 µg/l	LIC ^b ≥7 mg Fe/g tørvægt ELLER SF konsekvent >2000 µg/l ^c	LIC ^b <7 mg Fe/g tørvægt ELLER SF konsekvent ≤2000 µg/l	MÅL LIC ^b <3 mg Fe/g tørvægt ELLER SF konsekvent <300 µg/l

LIC, jernkoncentrationen i leveren; NTDT, Ikke-transfusions-afhængig talassæmi; SF, serumferritin.

^a Dosis over 14 mg/kg/dag anbefales ikke til patienter med NTDT. I pædiatriske patienter med NTDT må doseringen ikke overstige 7 mg/kg. I patienter hvor LIC ikke er tilgængelig og SF er ≤2000 µg/l må doseringen ikke overstige 7 mg/kg.

^b LIC er den foretrukne metode til at bestemme jernophobningen.

^c En dosisøgning bør kun overvejes, hvis patienten kan tåle lægemidlet.

Pædiatriske patienter med NTDT¹

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

ADVARSEL: Der er en meget begrænset mængde data omkring børn med NTDT. Som

følge, skal deferasirox behandlingen monitoreres nøje for at opdage bivirkninger og følge jernbelastningen hos den pædiatriske population. Et enkelt behandlingsforløb anbefales til NTDT patienter. Før der udskrives deferasirox til børn med svært jernoverskud, skal lægen være opmærksom på, at konsekvenserne af langtidsbehandling i pædiatriske patienter med NTDT, ikke er kendt på nuværende tidspunkt.

Ukendte konsekvenser af langtidsbrug hos pædiatriske patienter

Data om børn med NTDT er meget begrænset. Som konsekvens heraf, skal deferasirox behandlingen monitoreres nøje hos den pædiatriske population for at opdage bivirkninger og følge jernmængden. Ydermere skal lægen være opmærksom på, at konsekvenserne af langtidsbehandling ikke er kendt hos disse patienter på nuværende tidspunkt, før deferasirox administreres til stærkt jernoverbelastede børn med NTDT.¹ Hos pædiatriske patienter med NTDT må doseringen ikke overstige 7 mg/kg/dag. Jernkoncentrationen i leveren (LIC) bør monitoreres hver 3. måned når SF er ≤ 800 $\mu\text{g/l}$ for at undgå overkelering.

Kropsvægt, højde og kønsudvikling bør måles årligt hos pædiatriske patienter.

3.2 Dosering til patienter med kronisk jernophobning forårsaget af blodtransfusioner

- Anbefalet startdosering: 14 mg/kg kropsvægt/dag.¹
- Dosering >28 mg/kg/dag er ikke anbefalet.¹
- Monitorér dine patienter regelmæssigt for at sikre den rette behandling.¹

Deferasirox: Startdosering og dosisjusteringer til patienter med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner			
PÅBEGYND Deferasirox behandlingen	OP-TITRER Når nødvendigt for at nå målet. Monitorér månedligt	NED-TITRER For at undgå overkelering. Monitorér månedligt	STOP Kelat behandlingen når målet er opnået
14 mg/kg kropsvægt per dag (anbefalet startdosis) 20U (~100 ml/kg) PRBCs eller SF >1000 $\mu\text{g/l}$	Øg dosis i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag op til en maksimal dosering på 28 mg/kg/dag	Nedsæt dosis i trin på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF = 500 til 1000 $\mu\text{g/l}$. Monitorér nøje nyre- og leverfunktion samt serumferritin niveauer	SF konsekvent <500 $\mu\text{g/l}$
7 mg/kg kropsvægt per dag <7 ml/kg/måned of PRBCs (~ <2 enheder/måned for en voksen)	Øg dosis i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag op til en maksimal dosering på 28 mg/kg/dag	NA	

Deferasirox: Startdosering og dosisjusteringer til patienter med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner			
21 mg/kg kropsvægt per dag >14 ml/kg/måned af PRBCs (~ >4 enheder/måned for en voksen)	Øg dosis i intervaller på 3,5 til 7 mg/kg/dag op til en maksimal dosering på 28 mg/kg/dag	Nedsæt dosis i trin på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF vedvarende er <2500 µg/l og viser en faldende tendens over tid. Ellers monitorér nøje nyre- og leverfunktion samt serumferritin niveauer	
Patienter der allerede er veletablerede på behandlingen med deferoxamine. Startdosis af deferasirox skal være en numerisk tredjedel af deferoxamin dosering	Øg dosis i intervaller på 3,5 to 7 mg/kg/dag hvis dosering er <14 mg/kg kropsvægt per dag og den tilstrækkelige effekt ikke er opnået	I patienter behandlet med doser >21 mg/kg, nedsæt dosis i trin på 3,5 til 7 mg/kg/dag når SF vedvarende <2500 µg/l og viser en faldende tendens over tid. Monitorér nøje nyre- og leverfunktion samt serumferritin niveauer	

PRBCs, pakkede røde blodceller; SF, serumferritin; U, enheder.

Pædiatriske patienter med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner¹

- Doseringsanbefalinger for pædiatriske patienter i alderen 2 til 17 år med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner er de samme som for voksne. Der skal tages højde for ændringer i vægt over tid, når dosis udregnes.
- Hos børn med jernophobning forårsaget af blodtransfusioner i alderen 2 til 5 år er eksponeringen lavere end hos voksne. Det kan derfor være nødvendigt at behandle denne aldersgruppe med en højere dosis end voksne. Startdoseringen skal dog være den samme som for voksne efterfulgt af individuel titrering.
- Det er anbefalet, at serumferritin monitoreres hver måned for at vurdere patientens respons på behandlingen og minimere risikoen for overkelering.

4. Krav til sikkerhed og vigtige monitoreringer

4.1 Dosisafhængig stigning i serumkreatinin

Monitorering af serumkreatinin og kreatinin clearance (CrCl)¹

Deferasirox kan forårsage alvorlige nyreproblemer, som kan have fatale følger. Derfor anbefales det, at serumkreatinin dobbeltbestemmes før behandlingen påbegyndes. Serumkreatinin, CrCl (estimeret ved Cockcroft–Gault eller MDRD-formlen hos voksne og med Schwartz-formlen for børn), og/eller plasma cystatin C niveauer bør monitoreres før behandlingsstart, ugentligt i den første måned efter initiering eller ændring af behandling med deferasirox og derefter månedligt.

Metoder for at estimere CrCl¹

Som reference, ses her et kort overblik over metoder til at estimere CrCl hos voksne og børn, ved ordination af deferasirox.

Voksne

Når en metode er valgt, bør der ikke ændres på eller skiftes imellem formlerne.

Cockcroft–Gault formlen²

Cockcroft–Gault formlen anvender kreatininmålinger og patientens vægt til at estimere CrCl. Formlen angiver CrCl i ml/min.

$$\text{Estimeret kreatinin clearance i ml/ minut} = \frac{(140 - \text{Alder}) \times \text{Vægt} \times \text{Konstant}}{\text{Serum kreatinin}}$$

Alder = år

Vægt = ideal kropsvægt i kg

Serumkreatinin = micromol/liter

Konstant = 1,23 for mænd og 1,04 for kvinder

CKD-EPI ligningen^{3,4}

En generel praksis og sundhedsvæsenets perspektiv favoriserer brugen af CKD-EPI ligningen i Nordamerika, Europa og Australien og bruger den som sammenligning for nye ligninger alle steder.

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

Pædiatrisk

Schwartz formlen⁵

$$\text{Kreatinin clearance i ml/minut} = \frac{\text{konstant (b)} \times \text{højde (cm)}}{\text{Serum kreatinin (mg/dl)}}$$

CKD-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

^a hvis serumkreatinin er angivet i mmol/l i stedet for mg/dl, skal konstanten være 815 i stedet for 72.

^b Konstanten er 0,55 hos børn og teenage piger eller 0,70 hos teenage drenge.

Nyremonitorering og tiltag¹

	Serumkreatinin		Kreatinin clearance
Monitorering før initiering af behandling	To gange (2x)	og	En gang (1x)
Kontraindiceret			< 60 ml/min
Første måned efter behandlingsstart eller dosisjustering	Ugentligt	og	Ugentligt
Derefter	Månedligt	og	Månedligt
Reduktion af den daglige dosering med 7 mg/kg/dag, hvis de følgende renale parametre er observeret ved to på hinanden følgende kontrolbesøg og ikke kan forklares af andre grunde.			
Voksne patienter	>33 % over gennemsnittet før behandlingen	og	Fald <LLN (<90 ml/min)
Pædiatriske patienter	>alderspassende ULN	og/eller	Fald <LLN (<90 ml/min)
Efter dosisreduktion, afbryd behandlingen hvis			
Voksne og pædiatriske	Bliver >33 % over gennemsnittet fra før behandlingen	og/eller	Fald <LLN (<90 ml/min)

Taget fra reference 1

LLN, Nedre normalgrænse; ULN, Øvre normalgrænse.

Behandlingen kan genoptages afhængig af de individuelle kliniske omstændigheder. Dosisreduktion eller afbrydelse kan også overvejes, hvis der forekommer abnormiteter i markørerne for den renale tubulære funktion og/eller som klinisk indikeret:

- Proteinuri (test skal udføres før behandling påbegyndes og herefter månedligt).
- Glukosuri hos patienter uden diabetes og lave niveauer af serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri (monitorer som nødvendigt).

Renal tubulopati er hovedsageligt blevet indrapporteret hos børn og teenagere med β -talassæmi behandlet med deferasirox. Pædiatriske patienter med talassæmi kan have større risiko for renal tubulopati (især metabolisk acidose).

Patienter skal henvises til en nefrologisk afdeling og yderligere specialiserede undersøgelser (såsom nyrebiopsi) kan overvejes, hvis følgende opstår på trods af dosisreduktion og afbrydelse af behandlingen:

- Serumkreatinin forbliver betydeligt forhøjet og
- Vedvarende abnormitet i andre markører for nyrefunktionen (f.eks. proteinuri, Fanconi syndrom).

Overvej hyperammonæmisk encefalopati og tidlig måling af ammoniakniveauer, hvis patienten udvikler uforklarlige ændringer i mental status under behandling med deferasirox, især hos børn.

4.2 Stigninger i leverfunktionstest¹

Stigninger i leverfunktionstest er blevet observeret hos patienter i behandling med deferasirox. Der er efter markedsføring indrapporteret tilfælde af leversvigt hos patienter behandlet med deferasirox, enkelte gange med dødelig udgang. De fleste rapporter om leversvigt involverede patienter med betydelige komorbiditeter, herunder allerede eksisterende levercirrhose. Deferasirox' rolle som en medvirkende eller forværende faktor kan imidlertid ikke udelukkes.

Hvis der er en vedholdende og progressiv stigning i serumtransaminase niveauer, der ikke kan skyldes andre årsager, skal deferasirox behandlingen afbrydes. Når årsagen til abnormiteterne i leverfunktionstesten er afklaret eller efter tilbagevenden til normale niveauer, kan behandlingen med deferasirox med en lavere dosis forsigtigt genoptages, efterfulgt af overvejelser om en gradvis dosisstigning.

Krav til monitorering for leverfunktionstest

Monitorering	Frekvens
Serumtransaminaser Bilirubin Alkalisk fosfatase	Serumtransaminaser, bilirubin og alkalisk fosfatase skal måles inden behandlingsstart, hver anden uge i løbet af den første måned og derefter månedligt

Overvej hyperammonæmisk encefalopati og tidlig måling af ammoniakniveauer, hvis patienter udvikler uforklarlige ændringer i deres mentale tilstand under behandling med deferasirox, især hos børn.

4.3 Auditiv (nedsat hørelse)¹

Auditive (nedsat hørelse) forstyrrelser er blevet indrapporteret hos patienter i behandling med deferasirox, men disse er ikke almindelige.

Auditive undersøgelser anbefales før påbegyndelse af behandling og herefter i regelmæssige intervaller (hver 12. måned). En dosisreduktion eller afbrydelse kan overvejes, hvis der observeres forstyrrelser under behandlingen.

Monitorering	Frekvens ¹	Handling
Auditiv	Auditiv monitorering anbefales før påbegyndelse af behandling og herefter årligt	Hvis forstyrrelser i hørelsen forekommer under behandlingen, overvej dosisreduktion eller afbrydelse

4.4 Okulære forstyrrelser¹

Okulære forstyrrelser (uklarheder i linsen) er blevet indrapporteret hos patienter i behandling med deferasirox, men disse er ikke almindelige.

Synstests (inkl. funduskopi) anbefales før påbegyndelse af behandling og herefter i regelmæssige intervaller (hver 12. måned). En dosisreduktion eller afbrydelse kan overvejes, hvis der observeres forstyrrelser under behandlingen.

Monitorering	Frekvens	Handling
Synstests (inkl. funduskopi)	Monitorering af synet anbefales før påbegyndelse af behandling og herefter årligt	Hvis synsforstyrrelser observeres under behandlingen, overvej dosisreduktion eller afbrydelse

4.5 Overkelering i NTDT¹

Kelatbehandling må kun påbegyndes, når der er bevis for et jernoverskud (LIC \geq 5 mg Fe/g tørvægt [dw] eller konsekvent serumferritin på $>$ 800 μ g/l). LIC er den fortrukne metode til at bestemme jernbyrden og bør anvendes, når denne er tilgængelig.

Der skal udvises forsigtighed under kelatbehandlingen for at minimere risikoen for overkelering hos alle patienter.

Hos pædiatriske patienter med NTDT bør doseringen ikke overstige 7 mg/kg/dag. Hos disse patienter er tættere monitorering af LIC og serumferritin essentiel for at undgå overkelering. Ud over de månedlige serumferritin vurderinger bør LIC blive monitoreret hver 3. måned, når serumferritin er \leq 800 μ g/l.¹

Monitorering	Frekvens	Handling
Serumferritin (SF)	Før påbegyndelse af behandling og herefter månedligt	Hvis SF <300 µg/l, afbryd behandlingen
Jernkoncentrationen i leveren (LIC)	Alle patienter: Før påbegyndelse af behandling Kun pædiatriske patienter: hver 3. måned hvis SF er ≤800 µg/l	Hvis LIC <3 mg Fe/g tørvægt, afbryd behandlingen

5. Andre anbefalinger og tiltag for monitorering

Se venligst nedenstående tabel for tilstande der kræver seponering af behandlingen.

Betragtning	Tilstande der kræver seponering af behandlingen
SF	Konsekvent <500 µg/l (ved transfusionsbetinget jernophobning) eller <300 µg/l (ved NTDT syndrom). Behandlingen bør genoptages, når der er tegn fra klinisk monitorering på, at der er tale om kronisk jernophobning.
Serumkreatinin	Voksne og pædiatriske: efter dosisreduktion, når serumkreatinin forbliver >33% over baseline og/eller CrCl<LLN (90ml/min). Behandlingen kan genoptages afhængigt af de individuelle kliniske omstændigheder. Henvi endvidere patienten til nefrologisk afdeling og overvej en biopsi.
Proteinuri	Afbrydelse af behandlingen eller dosisreduktion. Vedvarende abnormitet - henvi endvidere patienten til en nyremedicinsk afdeling og overvej en biopsi
Tubulære markører	Afbrydelse af behandlingen eller dosisreduktion, hvis abnormiteter i niveauer af tubulære markører og/eller hvis klinisk indiceret - henvi patienten til en nyremedicinsk afdeling og overvej en biopsi i tilfælde af vedvarende abnormiteter.
Serumtransaminaser (ALT og AST)	Vedvarende og tiltagende stigning i leverenzymniveauer der ikke kan tilskrives andre årsager. Behandlingen kan forsigtigt genoptages med en lavere dosis, når leverfunktionen er tilbage til normal, eller årsagen til unormale leverfunktionstest er blevet afklaret.
Metabolisk acidose	Udvikling af metabolisk acidose.
SJS, TEN eller anden alvorlig hudreaktion (f.eks., DRESS)	Mistanke om alvorlige hudreaktioner (SCAR): seponer straks behandlingen og genoptag ikke behandlingen.
Hypersensitivitetsreaktioner (f.eks. anafylaksi, angioødem)	Ved forekomst af reaktion: seponer behandling og indfør passende medicinsk intervention. Genoptag ikke hos patienter, der har oplevet en hypersensitiv reaktion grundet risikoen for anafylaktisk shock.
Syn og hørelse	Forstyrrelser under behandlingen (overvej endvidere dosisreduktion).
Uforklarlig cytopeni	Udvikling af uforklarlig cytopeni.

ALT, alanin aminotransferase; AST, aspartat aminotransferase; CrCl, kreatinin clearance; DRESS, lægemiddelreaktioner med eosinofili og systemiske symptomer; LLN, nedre normalgrænse; NTDT, non-transfusion-dependent thalassaemia; SF, serumferritin; SJS, Stevens-Johnsons syndrom; TEN, toksisk epidermal nekrolyse.

Se venligst nedenstående tabel for passende monitorering og sygdomsmarkører.

	Baseline	I den første måned efter påbegyndelse af behandling med deferasirox eller efter en dosisjustering	Månedligt	Hver 3. måned	Årligt
SF	✓		✓		
LIC ^a	✓			✓ (for pædiatriske patienter kun med NTDT, hvis SF er ≤800 µg/l)	
Serumkreatinin	2x	Ugentligt (skal også undersøges ugentligt den første måned efter en dosisjustering)	✓		
Kreatinin clearance og/eller plasma cystatin C	✓	Ugentligt (skal også undersøges ugentligt den første måned efter en dosisjustering)	✓		
Proteinuri	✓		✓		
Serumtransaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase	✓	Hver 2. uge	✓		
Kropsvægt, højde og kønsudvikling	✓				✓ ^b
Hørelses-/synstest (inkl. funduskopi)	✓				✓

LIC, jernkoncentration i leveren; SF, serumferritin.

^a For patienter med NTDT er LIC den foretrukne metode til at vurdere jernophobning og bør anvendes, når tilgængelig. Der skal udvises forsigtighed hos alle patienter under kelatbehandling for at minimere risikoen for overkelering.

^b Kun for pædiatriske patienter.

Resultaterne af prøverne for serumkreatinin, CrCl, plasma cystatin C, proteinuri, serumferritin, lever transaminaser, bilirubin, and alkalisk fosfatase bør registreres og regelmæssigt vurderes for tendenser. Resultaterne skal også noteres i patientens journal, sammen med baseline niveauer for alle undersøgelser inden behandlingen påbegyndes.¹

6. Indberetning af bivirkninger

Det er vigtigt at indrapportere bivirkninger. Indrapporteringsformularer og information kan findes på www.meldenbivirkning.dk. Hvis du har spørgsmål vedrørende lægemidlet, bedes du kontakte Medicinsk Information på infodk@viatris.com.

Referencer:

1. Deferasirox 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.

Uddannelsesmateriale til patienter i behandling med Deferasirox Mylan (deferasirox)

Gem venligst dette dokument til fremtidig brug. Denne brochure er kun beregnet til patienter, der har fået ordineret deferasirox. Den indeholder vigtig sikkerhedsinformation, herunder korrekt brug af Deferasirox Mylan, hvorfor sikkerhedsovervågning af din behandling er vigtigt og hvilke lægemidler du kan indtage, imens du er i behandling med deferasirox.

Læs indlægssedlen for en fuldstændig sikkerhedsvejledning. Denne kan findes i Deferasirox Mylan pakningen eller kan findes på: www.indlaegsseddel.dk.

Denne brochure indeholder detaljeret information vedrørende dosering og monitorering af patienter i behandling med deferasirox for at minimere vigtige bivirkninger, herunder medicineringsfejl under behandlingen.

Denne brochure er udviklet af Viatris.

Indholdsfortegnelse

Ordliste	3
Min baggrundsinformation	3
Start af Deferasirox Mylan.....	4
Hvad er deferasirox?.....	5
Hvordan virker dette lægemiddel?	5
Hvorfor har jeg fået ordineret dette lægemiddel?.....	5
Hvordan skal jeg tage deferasirox?	6
Hvordan vil min behandling blive overvåget?	6
Hvad med andre lægemidler?	9
Mine fremskridt med deferasirox.....	9
Hvordan indrapporterer man en bivirkning?	10

Ordliste

Beta-talassæmi major: En arvelig blodsygdom hvor patienter ikke har tilstrækkeligt normalt hæmoglobin i blodet.

Biopsi: En medicinsk procedure hvor man tager en lille prøve af kropsvæv, der kan blive undersøgt.

Kreatinin: Et kemisk affaldsprodukt produceret af musklerne. Raske nyrer filtrerer kreatinin og andre affaldsstoffer fra blodet, og disse bliver udskilt som urin. Derfor anvendes kreatinin som et mål for, hvor godt dine nyrer fungerer.

Ferritin: Dit blodniveau af ferritin indikerer mængden af jern i dit blod.

MRI: En magnetisk resonance imaging scanning er en test til at undersøge kroppens organer. Den kan også bruges til at bestemme mængden af jern i din lever.

Myelodysplastisk syndrom (MDS): En blodsygdom som forårsager et fald i antallet af raske blodceller.

Andre anæmier: Lavt niveau af hæmoglobin i blodet.

Seglcellesygdom – en gruppe af arvelige tilstande der påvirker de røde blodceller: Patienter med seglcellesygdom producerer unormalt formede røde blodceller, der kan give problemer, da de ikke lever lige så længe som raske blodceller og de kan sidde fast i blodkarrene.

Min baggrundsinformation

Din baggrundsinformation hjælper både dig og din læge, når I planlægger din behandling med Deferasirox Mylan. Spørg din læge, hvis du har brug for hjælp til at besvare følgende spørgsmål.

Generel information

Fornavn _____

Efternavn _____

Fødselsdato _____

Diagnose _____

Har jeg fået blodtransfusioner? Hvis ja, hvor mange og hvor ofte?

Har jeg andre sundhedsmæssige problemer?

Tager jeg andet medicin lige nu for andre helbredsmæssige problemer?

Har jeg nogen allergier?

Start af Deferasirox Mylan

Du kan starte med at følge dine forbedringer når din læge har fastsat målet for dit blodniveau af ferritin og dosis af deferasirox. Udfyld sammen med din læge dine behandlingsmål og andet information nedenfor.

Dato: _____

Mit nuværende ferritinniveau: _____

Mit behandlingsmål er at reducere mit ferritinniveau til: _____

Min vægt: _____

Mit deferasirox doserings regime

- Hvad er min dosering?

- Hvor mange tabletter skal jeg tage hver dag?

- På hvilket tidspunkt tager jeg min medicin hver dag?

Bemærk venligst: Hvis du har ikke-transfusionsafhængig talassæmi (NTDT), er lever jern koncentrationen (LIC) den fortrukne metode til at måle, hvor meget jern du har i kroppen.

Noter: Nedskriv noter eller spørgsmål fra dit lægebesøg.

Hvad er deferasirox?

Deferasirox er en jernkelator (eller et "kelerende" middel), hvilket er et lægemiddel, der bruges til at fjerne overskydende jern fra kroppen.

Hvordan virker dette lægemiddel?

Deferasirox virker ved en proces kaldet "**kclering**". Når du har indtaget deferasirox vil det trænge ind i blodbanen og "fange" det overskydende jern.

Hvorfor har jeg fået ordineret dette lægemiddel?

Mange typer af tilstande kræver blodtransfusioner. Nogle af disse er:

- Beta-talassæmi major - en arvelig blodsygdom hvor patienter ikke har tilstrækkeligt normalt hæmoglobin i blodet.
- Seglcellesygdom - en gruppe af arvelige tilstande der påvirker de røde blodceller. Patienter med seglcellesygdom producerer unormalt formede røde blodceller, der kan give problemer da de ikke lever lige så længe som raske blodceller og de kan sidde fast i blodkarrene.
- Myelodysplastisk syndrom (MDS) - en blodsygdom som forårsager et fald i antallet af raske blodceller.
- Andre anæmier (lavt niveau af hæmoglobin i blodet).

Hvis du lider af en af disse tilstande, har du højst sandsynligt fået en blodtransfusion. Blodtransfusioner indeholder raske røde blodceller, som kroppen behøver for at du kan få det bedre. Hver blodtransfusion som du får, indeholder jern. Jern er vigtigt, da de røde blodceller bruger det til at transportere ilt rundt i kroppen, men desværre kan kroppen ikke selv fjerne det overskydende jern.

Mængden af jern ophober sig ved hver blodtransfusion. Dette giver ekstra jern i kroppen, kaldet **kronisk jernophobning**. For meget jern kan være skadeligt for dine organer, såsom dit hjerte og lever.

Det er vigtigt at fjerne overskydende jern for at bevare dit jernniveau på et sikkert og sundt niveau.

Hvordan skal jeg tage deferasirox?

Det er vigtigt at du tager din medicin efter lægens anvisning.

Hvilken dosis skal jeg tage?

Den ordinerede dosis af deferasirox er baseret på din vægt, nuværende jernniveau, lever- og nyrefunktion og hvor ofte du modtager blodtransfusioner.

Hvis du skifter fra deferoxamin-infusioner til Deferasirox Mylan filmovertrukne tabletter, kan din læge bestemme din dosering ud fra hvor meget deferoxamin, du har fået.

Hvilke(n) tablet(ter) skal jeg tage?

Deferasirox findes i forskellige filmovertrukne tabletstørrelser (90 mg, 180 mg og 360 mg), og du kan have behov for at tage mere end én. Din læge vil fortælle dig, hvor mange tabletter og hvilken størrelse du skal tage hver dag.

Hvornår skal jeg tage deferasirox?

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

Hvordan skal jeg tage deferasirox?

Deferasirox skal sluges hele sammen med vand. Patienter, der ikke kan sluge hele tabletter, kan knuse deferasirox-tabletter og drysse den fulde dosis over en lille mængde af blød mad, som f.eks. yoghurt eller æblemos. Doseringen skal indtages omgående og al maden skal spises. Maden må ikke gemmes til senere brug.

Hvad hvis jeg glemmer at tage min dosis?

Hvis du glemmer at tage en dosis af deferasirox, skal du tage den, når du kommer i tanke om det, også selvom det er senere på dagen. Tag den næste dosering som planlagt. Tag ikke en dobbeltdosering den næste dag som erstatning for de(n) glemt(e) tablet(ter).

Hvad hvis jeg tager flere deferasirox tabletter end jeg burde?

Hvis du tager flere deferasirox-tabletter end du burde, kontakt straks din læge eller vagtlægen, da lægebehandling kan være nødvendig. Du kan opleve symptomer som mavesmerter, diarré, kvalme og opkast og nyre- eller leverproblemer, der kan være alvorlige.

Hvordan vil min behandling blive overvåget?

Mens du tager deferasirox, vil du få foretaget regelmæssige laboratorieundersøgelser. Disse undersøgelser vil holde øje med, hvordan du reagerer på behandlingen. Det kan være nødvendigt at justere din dosis op eller ned afhængig af disse undersøgelser.

Undersøgelse	Før start af deferasirox	Hver måned	En gang om året
Jern Mængden af jern i kroppen (blodniveau af ferritin).	✓	✓	
Nyrefunktion Blodniveau af kreatinin.	✓ Du skal have denne undersøgelse 2 gange før opstart med deferasirox.	✓ Du skal undersøges ugentligt i den første måned samt i den første måned efter ændringer i dosis. Derefter skal du undersøges en gang om måneden.	
Kreatinin clearance (for at se hvor godt dine nyrer virker).	✓	✓ Du skal undersøges ugentligt i den første måned samt i den første måned efter ændringer i dosis. Derefter skal du undersøges en gang om måneden.	
Protein i urin.	✓	✓	
Leverfunktion Blodniveau af transaminase, bilirubin, alkalisk fosfatase.	✓	✓ Du skal undersøges hver 2. uge i den første måned. Derefter skal du undersøges en gang om måneden.	
Hørelse og syn.	✓		✓
Kropsvægt, højde og kønsudvikling.	✓		✓ Årligt i pædiatriske patienter

Din læge kan også:

- Foretage en undersøgelse kaldet magnetic resonance imaging, eller **MRI (Magnetic Resonance Imaging)**, for at tjekke jernniveauet i dit hjerte eller i din lever.
- Udføre en biopsi af dine nyrer, hvis lægen mistænker nyreskade.
- Undersøge andre markører for nyrefunktionen (f.eks. glukosuri hos ikke-diabetikere og lave niveauer af serumkalium, fosfat, magnesium eller urat, fosfaturi, aminoaciduri) efter behov.

Har dette lægemiddel bivirkninger?

Deferasirox Mylan kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. De mest hyppige bivirkninger er milde til moderate og vil normalt forsvinde, når du bliver vant til behandlingen. Dette kan tage få dage eller uger.

Almindelige bivirkninger inkluderer: kvalme, opkast, diarré, mavesmerter, oppustethed, forstoppelse, fordøjelsesbesvær, hududslæt, hovedpine og kløe.

Din nyre- og leverfunktion vil blive undersøgt, før du starter behandlingen med deferasirox, og du vil blive overvåget regelmæssigt under behandlingen. (se tabel på forrige side).

Alvorlige bivirkninger som kræver omgående lægehjælp inkluderer:

- hvis du får alvorligt udslæt, besvær med at trække vejret og svimmelhed eller hævelse af hovedsageligt ansigtet og halsen (tegn på alvorlig allergisk reaktion)
- hvis du oplever en kombination af nogle af følgende symptomer: udslæt, rød hud, blisterdannelse på læberne, øjne eller i munden, hudafskalninger, høj feber, influenzalignende symptomer, forstørrede lymfekirtler (tegn på alvorlige hudreaktioner)
- hvis du oplever en kraftig nedsættelse af din urinproduktion (tegn på nyreproblemer)
- hvis du oplever en kombination af døsighed, smerter i den øvre højre del af maven, gulfarvning af din hud eller øjne og mørk urin (tegn på leverproblemer)
- hvis du oplever problemer med at tænke klart, huske information eller løse opgaver, er mindre opmærksom eller bevidst eller er meget træt og har lavt energiniveau (tegn på et højt niveau af ammoniak i dit blod, hvilket kan være forbundet med nyre- eller leversygdomme og kan medføre ændring i hjernefunktionen)
- hvis du kaster blod op og/eller har sort afføring
- hvis du ofte oplever mavesmerter, specielt efter spisning eller indtag af Deferasirox Mylan
- hvis du ofte oplever halsbrand
- hvis du oplever delvist tab af dit syn
- hvis du oplever voldsomme mavesmerter (pancreatitis)

Husk: Fortæl altid din læge hvis du oplever nogen bivirkninger. Hvis du oplever nogen alvorlige bivirkninger, STOP med at tage deferasirox og kontakt straks din læge.

For yderligere oplysninger om bivirkninger og alvorlige bivirkninger, se indlægssedlen. Denne kan findes på: www.indlægsseddel.dk.

Hvad med andre lægemidler?

Deferasirox må ikke tages sammen med andre jernkelatorer.

Syrehæmmende midler (lægemidler mod halsbrand) der indeholder aluminium skal ikke tages på samme tidspunkt af dagen som deferasirox.

En række lægemidler kan påvirke effekten af deferasirox, hvis de tages samtidig. Disse lægemidler omfatter fx: rifampicin, carbamazepin, phenytoin, phenobarbital, ritonavir, lægemidler som metaboliseres af CYP3A4 (fx ciclosporin, simvastatin, hormonelle antikoceptiva, bepridil, ergotamin, midazolam), repaglinid, paclitaxel, lægemidler som metaboliseres af CYP1A2 (fx theophyllin, clozapin, tizanidin), visse smertstillende eller antiinflammatoriske lægemidler (fx acetylsalicylsyre, ibuprofen, kortikosteroider), orale bisphosphonater (som bruges til behandling af osteoporose), antikoagulerende lægemidler (som bruges til behandling eller at modvirke blodpropper) cholestyramin (bruges til at sænke kolesterolniveauet i blodet) og busulfan (anvendes til at ødelægge patientens egen knoglemarv inden en stamcelletransplantation).

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger andre lægemidler eller har gjort det for nylig, herunder lægemidler uden recept.

Mine fremskridt med deferasirox

Mit behandlingsmål

Målet med deferasirox behandlingen er at have en sund mængde jern i kroppen. Hver måned skal du til lægen for at spore dine fremskridt mod dit behandlingsmål. Din læge vil indstille dit behandlingsmål baseret på resultaterne af en blodferritinundersøgelse. Denne undersøgelse viser dit nuværende ferritinniveau og fortæller din læge, hvor meget jern der er i din krop. Din læge vil enten sænke dit ferritinniveau eller holde det, hvor det er.

Min deferasirox dosis

Din læge kan ændre din dosis baseret på dit ferritinniveau, andre laboratorieundersøgelser eller hvor ofte du får transfusioner.

Efter du har taget deferasirox i 3 til 6 måneder, vil din læge undersøge om du gør fremskridt som planlagt. Hvis du ikke gør det, spørg din læge ind til, hvilken plan han/hun har for at hjælpe dig med opnå dit behandlingsmål.

Mellem hvert lægebesøg

Andre vigtige hændelser kan forekomme mellem dine lægebesøg. Du bør skrive dem ned og dele dem med din læge. Disse hændelser inkluderer:

- Bivirkninger
- Andre lægemidler
- Afvigelser fra den ordinerede dosis

Hvordan indrapporterer man en bivirkning?

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i indlægssedlen.

Du kan også indrapportere bivirkninger på: www.meldenbivirkning.dk. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel. Bivirkninger bør blive rapporteret.

Hvis du har spørgsmål vedrørende lægemidlet, bedes du kontakte din læge.

Lægens referencetjekliste for dosering og biologisk monitorering ved behandling med Deferasirox Mylan

Efter 20 enheder (ca. 100 ml/kg) pakke røde blodceller eller serum ferritin > 1000 µg/l:
→ Startdosis for filmovertrukne tabletter: 14 mg/kg/dag*.

Ved LIC (jernkoncentration i lever) ≥ 5 mg Fe/g tørvægt eller vedvarende serumferritin > 800 µg/l:
→ Startdosis for filmovertrukne tabletter: 7 mg/kg/dag*.

Start behandling

BIOLOGISK MONITORERING

Serumferritin:

- Før opstart.
- Rutinekontrol hver måned.

LIC (jernkoncentration i lever):

(Kun for patienter med ikke-transfusionsafhængig talessæmi)

- Før opstart.
- Hver 3. måned for pædiatriske patienter med serumferritin ≤ 800 µg/l.

Serumkreatinin:

- To målinger før opstart.
- Hver uge den første måned efter opstart eller efter dosisændring.
- Rutinekontrol hver måned.

Kreatininclearance og/eller plasma

Cystatin C:

- Før opstart.
- Hver uge den første måned efter opstart eller efter dosisændring.
- Rutinekontrol hver måned.

Proteinuri:

- Før opstart.
- Rutinekontrol hver måned.

Leverfunktion (serum transaminaser, bilirubin, alkalisk fosfatase):

- Før opstart.
- Hver 2. uge den første måned efter opstart eller efter dosisændring.
- Rutinekontrol hver måned.

Kropsvægt og højde:

- Før opstart.
- Rutinekontrol hvert år for pædiatriske patienter.

Kontrol af hørelse og syn:

- Før opstart.
- Rutinekontrol hvert år.

Status for kønsudvikling (pædiatriske patienter):

- Før opstart.
- Rutinekontrol hvert år.

Vurdering af samtidig lægemiddelbrug for at undgå interaktioner (type og styrke i henhold til produktinformationen):

- Jævnligt.
- Ved ændringer i lægemiddelordinationen.

Optitrer dosis ved serumferritin > 2500 µg/l

- Øg dosis trinvis med 3,5-7 mg/kg/dag. Maksimal dosis: 28 µg/kg/dag*.

Nedtrækker dosis ved serumferritin < 2500 µg/l

- Reducér dosis trinvis med 3,5-7 µg/kg/dag hos patienter, der er behandlet med doser over 21 mg/kg/dag eller monitorer nøje nyre- og leverfunktion og serumferritin niveau*.

Ved serumferritin 500-1000 µg/l

- Dosisreduktion i trin på 3,5 – 7 mg/kg bør overvejes.

- Hvis målet for serumferritin niveau er opnået eller hvis serumferritin vedvarende er < 500 µg/l.

Justér dosis under behandling

Optitrer dosis ved serumferritin > 2000 µg/l eller LIC ≥ 7 mg Fe/g tørvægt

- Øg dosen trinvis med 3,5-7 µg/kg/dag. Maksimal dosis: 7 mg/kg /dag for pædiatriske patienter og 14 mg/kg/dag for voksne*.

Nedtrækker dosis ved serumferritin ≤ 2000 µg/l eller LIC < 7 mg Fe/g tørvægt

- Reducér dosis trinvis med 3,5 -7 mg/kg/dag. Hos patienter i behandling med doser > 7 mg/kg, reducer dosis til ≤ 7 mg/kg/dag, eller monitorer nøje nyre- og leverfunktion og serumferritin niveau*.

- Hvis målet for serumferritin niveau er opnået eller serumferritin vedvarende er < 300 µg/l eller hvis LIC er < 3 mg Fe/g tørvægt. Genoptagelse af behandling anbefales ikke.

Afbryd behandling

- Efter dosisreduktion hvis serumferritin forbliver > 33 % over gennemsnittet før behandlingen og/eller kreatininclearance er < LLN (90 ml/min) der ikke kan tilskrives andre årsager
- Ved vedvarende og progressiv øgning af leverenzymen (serumtransaminaser), der ikke kan tilskrives andre årsager.
- Ved udvikling af uforklarlig cytopeni.
- Ved vedvarende proteinuria.
- Ved unormale niveauer af markører for tubulær nyrefunktion og/eller hvis klinisk indiceret.**
- Ved syns- eller hørelsesforstyrrelser.
- Andet[§].

* Yderligere eksempler på beregning af dosis og dosisjustering kan ses i produktinformationen. ** Dosisreduktion kan også overvejes. § Se produktinformation for anbefalinger om andre dosisjusteringer/behandlingsafbryd ved nyre- og leversvigt, metabolisk acidose, SCARs (alvorlige hudbivirkninger), hypersensitivitetsreaktioner. LIC = jernkoncentration i lever (Liver Iron Concentration), LLN = nedre grænse af normalområdet (Lower Limit Of Normal).

Det er vigtigt at indrapportere bivirkninger. Indrapporteringsformularer og information kan findes på www.meldenbivirkning.dk. Hvis du har spørgsmål vedrørende lægemidlet, bedes du kontakte Medicinsk information på infodk@viatris.com.