

Wichtige Informationen

zur Behandlung mit Exjade® (Deferasirox)



Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Deferasirox wurde im Rahmen des Risikomanagement-Plans als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt und als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Damit soll das Risiko mangelnder Compliance hinsichtlich Dosierung und Monitoring reduziert, eine effektive Vermittlung der wichtigsten Sicherheitsinformationen gewährleistet und Fehlanwendungen der vorübergehend auf dem Markt befindlichen unterschiedlichen Darreichungsformen (Tabletten zur Herstellung einer Suspension, Filmtabletten) vorgebeugt werden.

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung, um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Deferasirox verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Bitte beachten Sie auch die Fachinformationen von Exjade® Filmtabletten und Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen finden Sie am Ende dieser Informationsbroschüre.

Händigen Sie Ihren Patienten die Patientenbroschüre zur Anwendung von Deferasirox aus, die ebenfalls Teil der risikominimierenden Maßnahmen zu diesem Produkt ist, und füllen Sie mit diesen zusammen den im Heft enthaltenen Fragebogen zu Behandlungsziel und Einnahme aus.

Inhalt

Anwendungsgebiete ¹	4
Beginn der Behandlung mit Deferasirox	5
Vergleich zwischen Exjade® Filmdoubletten und Exjade® Doubletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	6
Umstellung von Exjade® Doubletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Exjade® Filmdoubletten	8
Dosisvergleich zwischen Exjade® Doubletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Exjade® Filmdoubletten	9
Dosierungen bei Patienten mit chronischer transfusionsbedingter Eisenüberladung	10
Dosierung bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)	14
Überwachung von Patienten vor und während der Behandlung mit Deferasirox ¹	18

Hepatisches Sicherheitsprofil	19
Beurteilung der Leberfunktion	19
Empfehlungen bei Beeinträchtigung der Leber	19
Renales Sicherheitsprofil	20
Überwachung von Serumkreatinin und Kreatininclearance ¹	20
Methoden zur Schätzung der Kreatininclearance (CrCl) ¹	20
Kontrolle der Nierenfunktion und geeignete Maßnahmen ¹	22
Quellen	23
Notizen	23
Meldung von Nebenwirkungen	24

Anwendungsgebiete¹

Chronische transfusionsbedingte Eisenüberladung

Exjade® (Deferasirox) ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämie major im Alter von 6 Jahren und älter.

Deferasirox ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:

- bei Patienten im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämie major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Patienten im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämie major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.

Nicht-transfusionsabhängige Thalassämie (NTDT)

Deferasirox ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.

Beginn der Behandlung mit Deferasirox

Vor Beginn der Therapie

Test	Messungen/Untersuchungen vor Behandlungsbeginn ¹
SF	✓
Für Patienten mit NTDT: LIC ^a	✓
Serumkreatinin	2 x
CrCl und/oder Plasma-Cystatin-C	✓
Proteinurie	✓
Serumtransaminasen (ALT und AST)	✓
Bilirubin	✓
Alkalische Phosphatase	✓
Hörtest	✓
Augenärztliche Untersuchung	✓
Körpergewicht und Größe	✓
Sexuelle Entwicklung (bei Kindern und Jugendlichen)	✓

SF = Serumferritin; **LIC** = Lebereisenkonzentration; **CrCl** = Kreatininclearance; **ALT** = Alaninaminotransferase; **AST** = Aspartataminotransferase

a Für Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT): Messung der Eisenüberladung mit LIC. Für diese Patienten ist LIC die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen, und sollte soweit verfügbar verwendet werden. Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren.¹

Vergleich zwischen Exjade® Filmdtablets und Exjade® Tabletts zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Es gibt zwei Darreichungsformen von Deferasirox:
Exjade® Filmdtablets und Exjade® Tabletts zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

- Exjade® Filmdtablets weisen eine höhere Bioverfügbarkeit für Deferasirox im Vergleich zu Exjade® Tabletts zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf. Daher wurden die Wirkstoffstärken entsprechend angepasst.
- Die beiden Darreichungsformen unterscheiden sich in Form, Farbe, Größe und Verpackung der Tabletts.

Exjade® Filmdoubletten

Stärken: 90 mg, 180 mg, 360 mg
(blaue, ovale, bikonvexe Filmdoubletten)

Können auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden.

Tabletten können im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden.

Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Filmdoublette zerkleinern und die gesamte Dosis auf weiche Speisen gestreut, z. B. Joghurt oder Apfelmus, zu sich nehmen.

Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Stärken: 125 mg, 250 mg, 500 mg (weiße bis leicht gelbliche, runde, flache Tabletten)

Müssen auf nüchternen Magen und mindestens 30 Minuten vor einer Mahlzeit eingenommen werden.

Die Tabletten werden in einem Glas Wasser, Orangen- oder Apfelsaft durch Rühren fein verteilt. Die Tabletten dürfen nicht zerkaut oder im Ganzen geschluckt werden.

Lactosefrei



90 mg



180 mg



360 mg



Enthält Lactose



125 mg



250 mg



500 mg



Die dargestellten Tabletten entsprechen nicht der tatsächlichen Tablettengröße.

Umstellung von Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Exjade® Filmtabletten

Die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen werden in naher Zukunft in der Europäischen Union nicht mehr verfügbar sein.

Bei der Umstellung der Patienten von Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Exjade® Filmtabletten müssen die **Dosierung und die Art der Anwendung geändert** werden.

Die **Dosis der Filmtabletten sollte um 30 % niedriger sein als die Dosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen**, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Filmtabletten.

Um Dosierungsfehler zu vermeiden, ist es wichtig, dass auf der Verschreibung die Darreichungsform (Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen oder Exjade® Filmtabletten), die berechnete Gesamtdosis pro Tag und die Stärke der Tabletten angegeben werden.

Dosisvergleich zwischen Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Exjade® Filmtabletten

Exjade® Filmtabletten	Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Dosisbereich: 7 bis 28 mg/kg/Tag; berechnet und gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten der entsprechenden Stärke	Dosisbereich: 10 bis 40 mg/kg/Tag; berechnet und gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten der entsprechenden Stärke
Dosisanpassung: stufenweise um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag	Dosisanpassung: stufenweise um 5 bis 10 mg/kg/Tag
Therapeutischer Dosisbereich: <ul style="list-style-type: none">• 7 mg/kg/Tag• 14 mg/kg/Tag (empfohlene Maximaldosis für Patienten mit NTD)• 21 mg/kg/Tag• 28 mg/kg/Tag (empfohlene Maximaldosis für Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung)	Therapeutischer Dosisbereich: <ul style="list-style-type: none">• 10 mg/kg/Tag• 20 mg/kg/Tag (empfohlene Maximaldosis für Patienten mit NTD)• 30 mg/kg/Tag• 40 mg/kg/Tag (empfohlene Maximaldosis für Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung)
Beispiel einer berechneten Tagesdosis für einen Patienten mit 50 kg und transfusionsbedingter Eisenüberladung, der 21 mg/kg/Tag erhält: $21 \text{ mg/kg/Tag} \times 50 \text{ kg} = 1.050 \text{ mg/Tag}$, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten der entsprechenden Stärke werden für diese Dosis drei 360 mg-Tabletten benötigt	Beispiel einer berechneten Tagesdosis für einen Patienten mit 50 kg und transfusionsbedingter Eisenüberladung, der 30 mg/kg/Tag erhält: $30 \text{ mg/kg/Tag} \times 50 \text{ kg} = 1.500 \text{ mg/Tag}$, d. h. es werden drei 500 mg-Tabletten benötigt

Dosierungen bei Patienten mit chronischer tra

Dosierung der Exjade® Filmtabletten

Initialdosis und Dosisanpassung von Deferasirox-Filmtabletten bei Patienten

EINLEITEN der Deferasirox-Therapie	AUFTITRIEREN zur Erreichung des SF-Zielbereichs, falls erforderlich ^a
14 mg/kg Körpergewicht pro Tag (empfohlene Initialdosis) Nach 20 Einheiten EK (ca. 100 ml/kg) oder SF > 1.000 µg/l	Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag bis maximal 28 mg/kg/Tag
7 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Patienten mit < 7 ml/kg/Monat EK (~ < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen)	Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag bis maximal 28 mg/kg/Tag
21 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Patienten mit > 14 ml/kg/Monat EK (~ > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen)	Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag bis maximal 28 mg/kg/Tag Ziehen Sie alternative Behandlungsmethoden in Betracht, falls mit Dosierungen über 21 mg/kg nur ein unzureichendes Ansprechen erreicht wird.
Bei Patienten, die bereits gut auf eine Deferoxamin-Therapie eingestellt sind beträgt die Initialdosis von Deferasirox zahlenmäßig ein Drittel der Deferoxamin-Dosis	Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag, falls die Dosis < 14 mg/kg/Tag Körpergewicht beträgt und keine ausreichende Wirksamkeit erzielt wird

EK = Erythrozytenkonzentrat; SF = Serumferritin;

Bei Kindern mit transfusionsbedingter Eisenüberladung im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist die Bioverfügbarkeit geringer als bei Erwachsenen. Bei dieser Altersgruppe können daher höhere Dosen als bei Erwachsenen erforderlich sein. Trotzdem sollte die Initialdosis die gleiche wie bei Erwachsenen sein, gefolgt von individueller Dosisanpassung.

transfusionsbedingter Eisenüberladung

mit transfusionsbedingter Eisenüberladung¹

ABTITRIEREN

zur Vermeidung der Überchelierung

UNTERBRECHEN

Wenn SF = 500 – 1.000 µg/l: Schrittweise Reduktion der Dosis um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag oder engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritin-Werte

—

Wenn SF konstant < 2.500 µg/l mit abnehmender Tendenz: Schrittweise Reduktion der Dosis um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag oder engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritin-Werte

Wenn SF konstant < 2.500 µg/l mit abnehmender Tendenz: Schrittweise Reduktion der Dosis um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag oder engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritin-Werte

nach Erreichen SF konstant < 500 µg/l

^a Eine Erhöhung der Dosis sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.

Es wird insbesondere für Kinder und Jugendliche empfohlen, die Serumferritin-Werte monatlich zu kontrollieren, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie zu bewerten und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren.

Dosierung der Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Ein

Initialdosis und Dosisanpassung von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung transfusionsbedingter Eisenüberladung¹

EINLEITEN der Deferasirox-Therapie	AUFTITRIEREN zur Erreichung des SF-Zielbereichs, falls erforderlich ^a
20 mg/kg Körpergewicht pro Tag (empfohlene Initialdosis) Nach 20 Einheiten EK (ca. 100 ml/kg) oder SF > 1.000 µg/l	Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag bis maximal 40 mg/kg/Tag
10 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Patienten mit < 7 ml/kg/Monat EK (~ < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen)	Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag bis maximal 40 mg/kg/Tag
30 mg/kg Körpergewicht pro Tag bei Patienten mit > 14 ml/kg/Monat EK (~ > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen)	Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag bis maximal 40 mg/kg/Tag Ziehen Sie alternative Behandlungsmethoden in Betracht, falls mit Dosierungen über 30 mg/kg nur ein unzureichendes Ansprechen erreicht wird.
Bei Patienten, die bereits gut auf eine Deferoxamin-Therapie eingestellt sind beträgt die Initialdosis von Deferasirox zahlenmäßig die Hälfte der Deferoxamin-Dosis	Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag, falls die Dosis < 20 mg/kg Körpergewicht pro Tag beträgt und keine ausreichende Wirk- samkeit erzielt wird

EK = Erythrozytenkonzentrat; SF = Serumferritin;

Bei Kindern mit transfusionsbedingter Eisenüberladung im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist die Bioverfügbarkeit geringer als bei Erwachsenen. Bei dieser Altersgruppe können daher

nehmen

einer Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit

ABTITRIEREN

zur Vermeidung der Überchelierung

UNTERBRECHEN

Wenn SF = 500 – 1.000 µg/l: Schrittweise Reduktion der Dosis um 5 bis 10 mg/kg/Tag oder engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritin-Werte

—

Wenn SF konstant < 2.500 µg/l mit abnehmender Tendenz: Schrittweise Reduktion der Dosis um 5 bis 10 mg/kg/Tag oder engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritin-Werte

Wenn SF konstant < 2.500 µg/l mit abnehmender Tendenz: Schrittweise Reduktion der Dosis um 5 bis 10 mg/kg/Tag oder engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritin-Werte

nach Erreichen SF konstant < 500 µg/l

^a Eine Erhöhung der Dosis sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.

höhere Dosen als bei Erwachsenen erforderlich sein. Trotzdem sollte die Initialdosis die gleiche wie bei Erwachsenen sein, gefolgt von individueller Dosisanpassung.

Dosierung bei Patienten mit nicht-transfusions

Dosierung der Exjade® Filmtabletten bei Patienten mit nicht-transfusionsabh

Für Patienten mit NTDТ wird nur ein Behandlungszyklus mit Deferasirox empfohlen.¹

Initialdosis und Dosisanpassung von Deferasirox-Filmtabletten bei Patienten

EINLEITEN der Chelat-Therapie ^a	AUFTITRIEREN zur Erreichung des SF-Zielbereichs, falls erforderlich ^{a,b}	
Wenn LIC \geq 5 mg Fe/g TG ODER SF konstant $>$ 800 μ g/l: 7 mg/kg Körpergewicht pro Tag (empfohlene Initialdosis)	Wenn LIC \geq 7 mg Fe/g TG ODER SF konstant $>$ 2.000 μ g/l: Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag bis zu 14 mg/kg/Tag für erwachsene Patienten und bis zu 7 mg/kg/Tag bei Kindern und Jugendlichen	

LIC = Lebereisenkonzentration; SF = Serumferritin; TG = Trockengewicht;

Kinder und Jugendliche mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)¹

Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Dosierung 7 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Falls der SF-Spiegel \leq 800 μ g/l ist, sollte zusätzlich die LIC alle drei Monate überprüft werden, um eine Überchelierung zu vermeiden.¹

abhängiger Thalassämie (NTDT)

abhängiger Thalassämie (NTDT)

mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)¹

ABTITRIEREN

zur Vermeidung einer Überchelierung

ABBRECHEN

Wenn LIC < 7 mg Fe/g TG
ODER

SF konstant $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$:

Dosisverringern auf 7 mg/kg/Tag oder weniger oder engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritin-Werte

Wenn LIC < 3 mg Fe/g TG
ODER

SF konstant < 300 $\mu\text{g/l}$

(Wiederbehandlung wird für Patienten mit NTDT nicht empfohlen.)

a Dosen über 14 mg/kg/Tag werden bei Patienten mit NTDT nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein SF $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$ haben, sollte die Dosierung 7 mg/kg/Tag nicht überschreiten.

b Zusätzlich sollte eine Erhöhung der Dosis nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.

WARNHINWEIS:

Die Daten bei Kindern mit NTDT sind sehr begrenzt. Deswegen sollte eine Therapie mit Deferasirox engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbelastung bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT) mit Deferasirox behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung mit diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.¹

Für Patienten mit NTDT wird nur ein Behandlungszyklus empfohlen.

Dosierung der Exjade® Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einne

Für Patienten mit NTD T wird nur ein Behandlungszyklus mit Deferasirox empfohlen.¹

Initialdosis und Dosisanpassung von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)¹

EINLEITEN
der Chelat-Therapie^a

AUFTITRIEREN
zur Erreichung des SF-Zielbereichs,
falls erforderlich^{a, b}

Wenn LIC \geq 5 mg Fe/g TG
ODER
SF konstant $>$ 800 μ g/l:
10 mg/kg Körpergewicht pro Tag
(empfohlene Initialdosis)

Wenn LIC \geq 7 mg Fe/g TG
ODER
SF konstant $>$ 2.000 μ g/l:
Schrittweise Erhöhung um 5 bis 10 mg/kg/Tag
bis zu 20 mg/kg/Tag für erwachsene Patienten
und bis zu 10 mg/kg/Tag bei
Kindern und Jugendlichen

LIC = Lebereisenkonzentration; SF = Serumferritin; TG = Trockengewicht;

Kinder und Jugendliche mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)¹

Bei Kindern und Jugendlichen sollte die Dosierung 10 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Falls der SF-Spiegel \leq 800 μ g/l ist, sollte zusätzlich die LIC alle drei Monate überprüft werden, um eine Überchelierung zu vermeiden.¹

hmen bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)

einer Suspension zum Einnehmen bei Patienten mit

ABTITRIEREN

zur Vermeidung einer Überchelierung

ABBRECHEN

Wenn LIC < 7 mg Fe/g TG
ODER

SF konstant $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$:

Dosisverringern auf 10 mg/kg/Tag oder weniger oder engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritin-Werte

Wenn LIC < 3 mg Fe/g TG
ODER

SF konstant < 300 $\mu\text{g/l}$
(Wiederbehandlung wird für Patienten mit NTDT nicht empfohlen)

a Dosen über 20 mg/kg/Tag werden bei Patienten mit NTDT nicht empfohlen. Bei Patienten, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein SF $\leq 2.000 \mu\text{g/l}$ haben, sollte die Dosierung 10 mg/kg/Tag nicht überschreiten.

b Zusätzlich sollte eine Erhöhung der Dosis nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.

WARNHINWEIS:

Die Daten bei Kindern mit NTDT sind sehr begrenzt. Deswegen sollte eine Therapie mit Deferasirox engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbeladung bei Kindern und Jugendlichen zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT) mit Deferasirox behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung mit diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.¹

Für NTDT Patienten wird nur ein Behandlungszyklus empfohlen.

Überwachung von Patienten vor und während der Behandlung mit Deferasirox¹

Vor und während der Gabe von Deferasirox ist der Patient regelmäßig zu überwachen. Das Monitoring umfasst insbesondere folgende Parameter. Von besonderer Bedeutung ist hier das Serumferritin, welches während der Therapie monatlich zu ermitteln ist.

	Ausgangswert	Im ersten Monat nach dem Beginn mit Deferasirox oder nach Dosismodifikation	Monatlich	Alle 3 Monate	Jährlich
Serumferritin	✓		✓		
Für Patienten mit NTD ^a : Lebereisenkonzentration ^a	✓			✓ (nur bei Kindern und Jugendlichen, wenn SF ≤ 800 µg/l ist)	
Serumkreatinin	2 x	Wöchentlich	✓		
Kreatininclearance und/ oder Plasma-Cystatin-C	✓	Wöchentlich	✓		
Proteinurie	✓		✓		
Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase	✓	Alle 2 Wochen	✓		
Körpergewicht und Größe	✓				✓
Hörtest/augenärztliche Untersuchung (einschließlich Fundoskopie)	✓				✓
Sexuelle Entwicklung (bei Kindern und Jugendlichen)	✓				✓

^a Für Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTD): Messung der Eisenüberladung mittels LIC. Bei Patienten mit NTD ist LIC die bevorzugte Methode zur Untersuchung der Eisenüberladung und sollte, sofern möglich, immer angewendet werden. Während der Chelat-Therapie ist Vorsicht geboten, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren.¹

Die Ergebnisse der Bestimmung von Serumkreatinin, Kreatininclearance, Plasma-Cystatin-C, Proteinurie, Serumferritin, Lebertransaminasen, Bilirubin und alkalischer Phosphatase sollten festgehalten und regelmäßig auf Trends überprüft werden. Die Ergebnisse sollten in der Krankenakte des Patienten zusammen mit den Ausgangswerten aller Tests vor der Behandlung notiert werden.

Hepatisches Sicherheitsprofil

Beurteilung der Leberfunktion

Bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, wurden erhöhte Leberwerte beobachtet.

- Nach der Markteinführung wurden Fälle von Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, bei mit Deferasirox behandelten Patienten berichtet.
- Die meisten Berichte von Leberversagen betrafen Patienten mit schweren Erkrankungen, einschließlich vorbestehender Leberzirrhose.
- Allerdings kann die Rolle von Deferasirox als mitwirkender oder verstärkender Faktor nicht ausgeschlossen werden.

Die **Leberfunktion** sollte vor der Verschreibung, alle 2 Wochen innerhalb des ersten Behandlungsmonats und dann in einmonatigen Abständen oder öfter, sofern klinisch indiziert, überwacht werden.

- Unterbrechung der Behandlung, falls eine persistierende und progressive Erhöhung der Leberenzyme beobachtet wird.

Falls Patienten, insbesondere Kinder und Jugendliche, während der Deferasirox-Behandlung ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, sollte eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht gezogen und die Ammoniakwerte bestimmt werden.

Empfehlungen bei Beeinträchtigung der Leber

Deferasirox wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen.

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte:

- die Dosis deutlich reduziert werden, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung bis zu einer Grenze von 50 %. Deferasirox muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
- die Leberfunktion vor Behandlungsbeginn, während des ersten Monats alle 2 Wochen und danach monatlich überprüft werden.

Renales Sicherheitsprofil

Die Gabe von Deferasirox kann bei einigen Patienten zu einer Erhöhung des Serumkreatinins (SCr) führen. Es besteht somit die Notwendigkeit, das SCr regelmäßig zu überwachen, sowie die Kreatininclearance vor und während der Therapie mit Deferasirox zu bestimmen.

Überwachung von Serumkreatinin und Kreatininclearance¹

Es wird empfohlen, den Serumkreatininspiegel vor Beginn der Therapie zweifach zu bestimmen. **Während des ersten Monats nach Beginn oder nach einer Änderung der Therapie mit Deferasirox sollten der Serumkreatininspiegel, die Kreatininclearance** (bestimmt mittels der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel bei Erwachsenen und mittels der Schwartz-Formel bei Kindern) und/oder Plasma-Cystatin-C-Spiegel **wöchentlich und danach monatlich überprüft werden.**

Methoden zur Schätzung der Kreatininclearance (CrCl)¹

Die Messung der CrCl kann wie folgt durchgeführt werden:

Erwachsene

Sobald eine Methode ausgewählt wurde, sollten die Formeln nicht ausgetauscht werden.

Cockcroft-Gault-Formel²

Die Cockcroft-Gault-Formel verwendet Kreatininmessungen und das Körpergewicht des Patienten, um die Kreatininclearance zu berechnen. Die Formel gibt die CrCl in ml/min an.

$$\text{Kreatininclearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72^a \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Bei weiblichen Patienten wird die Kreatininclearance mit 0,85 multipliziert.

a Wenn Serumkreatinin in mmol/l an Stelle von mg/dl angegeben wird, sollte die Konstante 815 anstatt 72 sein.

CKD-EPI-Formel^{3,4}

Aus Sicht der Allgemeinmedizin und im Interesse der öffentlichen Gesundheit wird die CKD-EPI-Formel in Nordamerika, Europa und Australien bevorzugt und dient als Vergleichsbasis für neue Formeln auf der ganzen Welt.

Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) = $141 \times \min. (Scr/k, 1)^{\alpha} \times \max. (Scr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}} \times 1,018$
[falls weiblich] $\times 1,159$ [falls dunkelhäutig, wo Scr ist Serumkreatinin, k ist 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer, α ist $-0,329$ für Frauen und $-0,411$ für Männer, min. zeigt das Minimum von Scr/k oder 1 an und max. das Maximum von Scr/k oder 1.

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration.

Kinder und Jugendliche

Schwartz-Formel⁵

$$\text{Kreatininclearance (ml/min)} = \frac{\text{Konstante}^b \times \text{Körpergröße (cm)}}{\text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Das Serumkreatinin sollte über die Jaffé-Methode bestimmt werden.

^b Die Konstante beträgt 0,55 bei Kindern und Mädchen im Jugendalter oder 0,70 bei Jungen im Jugendalter.

Kontrolle der Nierenfunktion und geeignete Maßnahmen¹

- **Reduktion** der täglichen Dosis um **7 mg/kg/Tag (Deferasirox Filmtabletten)** bzw. **10 mg/kg/Tag (Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen)**, falls folgende Nierenwerte bei **zwei** aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden und nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden können:
 - **Erwachsene:** Serumkreatininwert > 33 % über dem Ausgangswert und Kreatininclearance unter LLN (= unterer Grenzwert des Normalbereichs, d. h. < 90 ml/min)
 - **Kinder und Jugendliche:** Serumkreatinin über ULN (= altersgerechter oberer Grenzwert des Normalbereichs) und/oder Kreatininclearance unter LLN (= unterer Grenzwert des Normalbereichs, d. h. < 90 ml/min)

- **Unterbrechung** der Behandlung nach Dosisreduktion, wenn ...
 - ... der Serumkreatininwert > 33 % über dem Ausgangswert bleibt und/oder
 - ... die Kreatininclearance unter LLN (= unterer Grenzwert des Normalbereichs, d. h. < 90 ml/min) liegt.
- **Überwachung der renalen tubulären Funktion** hinsichtlich ...
 - ... Proteinurie (Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn und danach monatlich durchgeführt werden)
 - ... Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten und erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie (Überwachung wie angezeigt)

Ziehen Sie beim Auftreten abnormer Werte eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung in Betracht.

Über eine renale Tubulopathie wurde vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit Beta-Thalassämie berichtet, die mit Deferasirox behandelt wurden

- **Überweisung** des Patienten an einen Nierenspezialisten und Erwägung einer Nierenbiopsie: Wenn trotz Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung das Serumkreatinin signifikant erhöht bleibt und dauerhaft abnorme Werte anderer Marker der Nierenfunktion (z. B. Proteinurie, Fanconi-Syndrom) vorliegen.
- Patienten, die bereits renale Vorerkrankungen haben, oder die Medikamente einnehmen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, haben ein größeres Risiko für Komplikationen. Bei Patienten, die unter wie Durchfall oder Erbrechen leiden, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.
- Kinder und Jugendliche, die unter Beta-Thalassämie leiden, haben ein erhöhtes Risiko eine renale Tubulopathie, insbesondere mit einer metabolischen Azidose, zu entwickeln.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden an:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Webseite: www.bfarm.de

oder

Novartis Arzneimittelsicherheit

E-Mail: ams.novartis@novartis.com
Fax: 0911 273 – 12 985 oder – 12 703

Diese Informationsbroschüre für Ärzte und alle anderen behördlich genehmigten Schulungsmaterialien sowie Produktinformationen sind zum Download auf der Webseite www.novartis.de/exjade-rm verfügbar.

Gedruckte Exemplare erhalten Sie außerdem beim Team des Medizinischen InfoService von Novartis:



Medizinischer InfoService

(Montag bis Freitag von 8.00 bis 18.00 Uhr):

Telefon: 09 11 273 – 12 100
Fax: 09 11 273 – 12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Webseite: www.infoservice.novartis.de



Novartis Pharma GmbH · Roonstraße 25 · 90429 Nürnberg