

Tärkeää tietoa terveydenhuollon ammattilaisille Deferasirox Accord -hoidosta (deferasiroksi)

Tässä oppaassa on yksityiskohtaista tietoa deferasiroksin annostelusta ja deferasiroksia saavien potilaiden seurannasta tärkeimpien haittavaikutusten ja lääkitysvirheiden vähentämiseksi hoidon aikana.

Katso lisätietoa deferasiroksin valmisteyhteenvedosta.

Sisällysluettelo

Sisältö

Sisällysluettelo	2
1 Mitä deferasiroksi on?	3
2 Lääkemuoto ja antotapa	5
3 Annostus käyttöaiheen mukaan – tärkeitä eroja lääkitysvirheiden mahdollisuuden minimoimiseksi	6
31 Annostelu potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia	6
32 Annostelu potilaille, joilla on verensiirroista johtuva raudan krooninen liikavarastoituminen	8
4 Turvallisuus ja tärkeät seurantaa koskevat vaatimukset	9
41 Tunteamattomat pitkäaikaishoidon seuraamukset lapsipotilailla	9
42 Annoksesta riippuvainen seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu	10
4.3 Maksa-arvojen nousu ¹	12
4.4 Kuulohäiriöt (kuulon heikkeneminen) ¹	13
4.5 Näköhäiriöt (mykiönsamentumat) ¹	14
4.6 Liiallinen kelaatio verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavilla potilailla ¹	14
5 Muita seurantasuosituksia ja -toimenpiteitä¹	16
6 Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen	18

1. Mitä deferasiroksi on?

Hyväksytyt käyttöaiheet¹

Verensiirroista johtuva raudan krooninen liikavarastoituminen

Deferasirox Accord on tarkoitettu käytettäväksi tiheistä verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa) hoitoon 6-vuotiaille tai sitä vanhemmille potilaille, joilla on beeta-talassemia major.

Deferasirox Accord on tarkoitettu käytettäväksi verensiirroista johtuvan raudan liikavarastoitumisen hoitoon myös silloin kun deferoksamiinihoito on kontraindikoitu tai riittämätön seuraavissa potilasryhmissä:

- 2–5-vuotiaat lapsipotilaat, joilla on beeta-talassemia major ja usein annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista (≥ 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa)
- Yli 2-vuotiaat lapsipotilaat ja aikuiset potilaat, joilla on beeta-talassemia major ja harvoin annettavista verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista (< 7 ml/kg punasoluja kuukaudessa)
- Yli 2-vuotiaat lapsipotilaat ja aikuiset potilaat, joilla on jokin muu anemia

Verensiirroista riippumaton talassemia

Deferasirox Accord on tarkoitettu käytettäväksi myös kelaatiohoitoa vaativan raudan liikavarastoitumisen hoitoon 10-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia (non-transfusion-dependent thalassaemia), kun deferoksamiinihoito on vasta-aiheinen tai riittämätön.

Vasta-aiheet¹

- Deferasiroksi on vasta-aiheinen, jos potilas on yliherkkä vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.
- Deferasiroksin käyttö on vasta-aiheista yhdessä muiden raudan kelaatiohoitojen kanssa, koska tällaisten yhdistelmien turvallisuutta ei ole vahvistettu.
- Deferasiroksi on vasta-aiheinen, jos potilaan arvioitu kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min.
— Deferasiroksia ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Käyttö on vasta-aiheista, jos potilaan arvioitu kreatiniinipuhdistuma on < 60 ml/min.

Vaikutusmekanismi¹

Deferasiroksi on suun kautta annettaessa aktiivinen kelatoiva lääkeaine, joka on hyvin selektiivinen raudan suhteen (III). Se on kolmihampainen ligandi, joka sitoo rautaa voimakkaalla affiniteetilla suhteessa 2:1. Deferasiroksi edistää raudan erittymistä elimistöstä pääasiassa ulosteen mukana. Deferasiroksin affiniteetti sinkkiin ja kupariin on vähäinen, eikä se aiheuta näiden metallien pitoisuuksien pitkäaikaista alenemista seerumissa.

Tämän oppaan tarkoitus

Tämä opas on tarkoitettu deferasiroksia määrääville lääkäreille. Siinä on yksityiskohtaista tietoa deferasiroksin annostelusta ja deferasiroksia saavien potilaiden seurannasta mahdollisten turvallisuusriskien vähentämiseksi.

Katso deferasiroksin valmisteyhteenvedosta kattavat turvallisuustiedot.

2 Lääkemuoto ja antotapa¹

Deferasirox Accord -valmiste on saatavilla kalvopäällysteisinä tabletteina, joita on kolmea vahvuutta¹: 90 mg, 180 mg ja 360 mg. Vaikuttava aine on deferasiroksi.

Kalvopäällysteisten tablettien lisäksi deferasiroksia voi olla saatavilla eri valmisteina muissakin lääkemuo-doissa (dispergoituvat tabletit, rakeet):

- Virheiden välttämiseksi lääkemääräyksessä on yksilöitävä lääkemuoto, määrätty annosmuodossa mg/kg/vrk sekä laskettu päivittäinen annos valitun lääkemuodon vahvuudessa.
- Valmisteyhteenvedosta on katsottava lisätietoa sopivasta annostuksesta ja antotapaan liittyvistä seikoista.

Deferasirox Accord -kalvopäällysteiset tabletit otetaan suun kautta ja niellään kokonaisina pienen vesimäärän kera. Jos potilas ei kykene nielemään tabletteja kokonaisina, kalvopäällysteiset tabletit voi myös murskata ja annostella koko annos jauheen muodossa pehmeän ruoan (esim. jogurtin tai omenasoseen) päälle siroteltuna. Annos on otettava välittömästi ja kokonaan. Sitä ei saa säästää myöhempää käyttöä varten.

Kalvopäällysteiset tabletit otetaan kerran päivässä, mieluiten samaan aikaan joka päivä. Tabletit voi ottaa joko tyhjään mahaan tai kevyen aterian yhteydessä.

3. Annostus käyttöaiheen mukaan – tärkeitä eroja lääkitysvirheiden mahdollisuuden minimoimiseksi

3.1 Annostelu potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia

- Deferasiroksin suositeltu aloitusannos: 7 mg/kg/vrk¹
- Yli 14 mg/kg vuorokausiannoksia ei suositella¹
- Verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastaville potilaille suositellaan vain yhtä hoitajaksoa¹
- Tarkkaile tiiviisti potilaan munuaisten ja maksan toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta sopivan hoidon varmistamiseksi¹
- Kelaatiohoito tulee aloittaa ainoastaan, kun on näyttöä raudan liikavarastoitumisesta¹ (maksan rautapitoisuus [LIC] ≥ 5 mg Fe kuivapainogrammaa [dw] kohti tai seerumin ferritiini jatkuvasti $> 800 \mu\text{g/l}$)¹
- Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla¹

Deferasirox Accord kalvopäällysteisten tablettien aloitusannos ja annoksen muuttaminen potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia¹

ALOITA hoito ^a	SUURENNA ANNOSTA tarvittaessa hoitotavoitteen saavuttamiseksi Seuraa kuukausittain	PIENENNÄ ANNOSTA liiallisen kelaation välttämiseksi Seuraa kuukausittain	LOPETA kelaatiohoito, kun tavoite on saavutettu
7 mg/kg/vrk	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan aikuisten maksimiannokseen 14 mg/kg/vrk asti ^a	Annos pienennetään tasolle enintään 7 mg/kg/vrk tai tarkkaillaan tiiviisti maksan ja munuaisten toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta	Hoidon uusimista ei suositella potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia.
Maksan rautapitoisuus ^b ≥ 5 mg kuivapainogrammaa kohti TAI seerumin ferritiinipitoisuus jatkuvasti $> 800 \mu\text{g/l}$	Maksan rautapitoisuus ^b ≥ 7 mg kuivapainogrammaa kohti TAI seerumin ferritiinipitoisuus jatkuvasti $> 2\,000 \mu\text{g/l}$ ^c	Maksan rautapitoisuus ^b < 7 mg kuivapainogrammaa kohti TAI seerumin ferritiinipitoisuus jatkuvasti $\leq 2\,000 \mu\text{g/l}$	TAVOITE Maksan rautapitoisuus ^b < 3 mg kuivapainogrammaa kohti TAI seerumin ferritiinipitoisuus jatkuvasti $< 300 \mu\text{g/l}$

^aYli 14 mg/kg vuorokausiannoksia ei suositella potilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia. Verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavien lapsipotilaiden annos ei saa olla yli 7 mg/kg/vrk. Potilailla, joiden maksan rautapitoisuutta ei ole mitattu ja seerumin ferritiini on $\leq 2\,000 \mu\text{g/l}$, annos ei saa olla yli 7 mg/kg.

^bMaksan rautapitoisuus (LIC) on suositeltavin menetelmä raudan liikavarastoitumisen toteamiseen.

^cAnnoksen suurentamista pitää harkita vain, jos potilas sietää lääkevalmistetta hyvin.

Lapsipotilaat, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia¹

Lapsipotilaiden annos ei saa olla yli 7 mg/kg/vrk. Liiallisen kelaation välttämiseksi maksan rautapitoisuuksia seurataan 3 kk välein, kun seerumin ferritiinipitoisuus on $\leq 800 \mu\text{g/l}$.

VAROITUS: Tiedot verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavista lapsipotilaista ovat hyvin rajalliset. Tästä johtuen deferasiroksihoitoa tulee seurata tarkoin haittavaikutusten havaitsemiseksi ja rautakuorman seuraamiseksi lapsipotilailla. Verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastaville potilaille suositellaan yhtä Deferasirox Accord hoitojaksoa. Lisäksi ennen deferasiroksihoidon aloittamista lapsipotilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talasemia ja joiden rautakuorma on erityisen suuri, tulee ottaa huomioon, että pitkäaikaisen altistuksen seurauksia näillä potilailla ei tällä hetkellä tunneta.

32 Annostelu potilaille, joilla on verensiirroista johtuva raudan krooninen liikavarastoituminen

- Suositeltu aloitusannos: 14 mg/kg/vrk¹
- Yli 28 mg/kg vuorokausiannoksia ei suositella¹
- Tarkkaile tiiviisti potilaan munuaisten ja maksan toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta sopivan hoidon varmistamiseksi¹
- Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla¹

Deferasiroks Accord kalvopäällysteisten tablettien aloitusannos ja annoksen muuttaminen potilaille, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista¹

ALOITA hoito	SUURENNA ANNOSTA tarvittaessa hoitotavoitteen saavuttamiseksi Seuraa kuukausittain	PIENENNÄ ANNOSTA liiallisen kelaation välttämiseksi Seuraa kuukausittain	LOPETA kelaatio- hoito, kun tavoite on saavutettu
14 mg/kg/vrk (suositeltu aloitusannos) Kun potilas on saanut noin 20 punasoluyksikköä (~ 100 ml/kg) tai seerumin ferritiini > 1 000 µg/l	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan maksimiannokseen 28 mg/kg/vrk	Annosta pienennetään 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan, kun seerumin ferritiini on 500–1 000 µg/l, tai tarkkaillaan tiiviisti maksan ja munuaisten toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta	Seerumin ferritiinipitoisuus jatkuvasti < 500 µg/l
7 mg/kg/vrk < 7 ml/kg/kk punasoluja (~ < 2 yksikköä/kk aikuiselle)	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan maksimiannokseen 28 mg/kg/vrk	—————	
21 mg/kg/vrk > 14 ml/kg/kk punasoluja (~ > 4 yksikköä/kk aikuiselle)	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan maksimiannokseen 28 mg/kg/vrk	Annosta pienennetään 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan, kun seerumin ferritiini on jatkuvasti < 2 500 µg/l ja pienenee ajan mittaan, tai tarkkaillaan tiiviisti maksan ja munuaisten toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta	
Potilaat, joiden tila pysyy jo hyvin hallinnassa deferoksamiinilla Harkittava Deferasirox Accord kalvopäällysteisten tablettien aloitusannosta, jonka suuruus on numeerisesti yksi kolmasosa deferoksamiiniannoksesta	Suurennetaan 3,5–7 mg/kg/vrk, jos annos on < 14 mg/kg/vrk eikä riittävää tehoa saavuteta	Potilaille, joiden annos on > 21 mg/kg/vrk, annosta pienennetään 3,5–7 mg/kg/vrk kerrallaan, kun seerumin ferritiini on jatkuvasti < 2 500 µg/l ja pienenee ajan mittaan, tai tarkkaillaan tiiviisti maksan ja munuaisten toimintaa sekä seerumin ferritiinipitoisuutta	

Verensiirroista johtuva raudan liikavarastoituminen lapsipotilailla¹

- **2–17-vuotiailla lapsilla**, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, annossuositukset ovat samat kuin aikuisillakin. On suositeltavaa tarkkailla seerumin ferritiinipitoisuutta kuukausittain potilaan vasteen arvioimiseksi ja liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi. Lapsipotilaiden painon muuttuminen ajan myötä on otettava huomioon annosta laskettaessa.
- **lältään 2–5-vuotiailla lapsilla**, joilla on verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista, altistus on pienempi kuin aikuisilla. Tässä ikäryhmässä saatetaan siis tarvita suurempia annoksia kuin aikuisilla. Aloitusannoksen tulee kuitenkin olla sama kuin aikuisilla, minkä jälkeen annos titrataan yksilöllisesti.

4. Turvallisuus ja tärkeät seuranta koskevat vaatimukset

4.1 Tuntemattomat pitkäaikaishoidon seuraamukset lapsipotilailla

Tiedot verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastavista lapsipotilaista ovat hyvin rajalliset. Tästä johtuen deferasiroksihoitoa tulee seurata tarkoin haittavaikutusten havaitsemiseksi ja rautakuorman seuraamiseksi lapsipotilailla. Lisäksi ennen deferasiroksihoidon aloittamista lapsipotilaille, joilla on verensiirroista riippumaton talassemia ja joiden rautakuorma on erityisen suuri, tulee ottaa huomioon, että pitkäaikaisen altituksen seurauksia näillä potilailla ei tällä hetkellä tunneta.¹

Verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastavien lapsipotilaiden annos ei saa olla yli 7 mg/kg/vrk. Liiallisen kelaation välttämiseksi maksan rautapitoisuuksia (LIC) seurataan 3 kk välein, kun seerumin ferritiinipitoisuus on $\leq 800 \mu\text{g/l}$.¹ Lapsipotilaiden painoa, pituutta ja sukupuolista kehitystä tulee seurata vuosittain.¹

4.2 Annoksesta riippuvainen seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu

Seerumin kreatiniinipitoisuuden ja kreatiniinipuhdistuman seuranta¹

Deferasiroksi voi aiheuttaa vakavia munuaisongelmia, jotka voivat johtaa kuolemaan. Siksi seerumin kreatiniinin määrittäminen suositellaan tehtäväksi kahdesti ennen hoidon aloittamista. Seerumin kreatiniinia, kreatiniinipuhdistumaa (arvioituna Cockcroft–Gaultin tai MDRD-kaavan avulla aikuisilla ja Schwartzin kaavan avulla lapsilla) ja/tai plasman kystatiini C -pitoisuuksia tulee seurata ennen hoidon aloittamista, viikoittain ensimmäisen kuukauden aikana deferasiroksihoidon aloittamisen tai annoksen muuttamisen jälkeen ja sen jälkeen kerran kuukaudessa.

Kreatiniinipuhdistuman arviointimenetelmät¹

Seuraavassa esitetään lyhyt yhteenveto kreatiniinipuhdistuman arviointimenetelmistä aikuisilla ja lapsilla, joille määrätään Deferasirox Accord hoitoa.

Aikuiset

Arviointimenetelmän valittuasi, käytä jatkossa aina samaa menetelmää.

Cockcroft–Gaultin kaava²

Cockcroft–Gaultin kaavassa kreatiniinipuhdistuma arvioidaan kreatiniinimittausten ja potilaan painon perusteella.

Kaavassa kreatiniinipuhdistuman yksikkö on ml/min.

$$\text{Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)} = \frac{(140 - \text{ikä}) \times \text{paino} \times \text{vakio}}{\text{seerumin kreatiniinipitoisuus}}$$

Ikä = vuoria
Paino =
Ideaali kehon paino
kilogrammoina
Seerumin
kreatiniinipitoisuus = μmol/l
Vakio =
1,23 miehillä;
1,04 naisilla

CKD-EPI-yhtälö^{3, 4}

Yleinen käytäntö ja kansanterveydellinen näkökulma suosii CKD-EPI-yhtälön käyttämistä Pohjois-Amerikassa, Euroopassa ja Australiassa. Sitä suositellaan käytettäväksi myös vertailuyhtälönä muualla maailmassa.

Glomerulusten suodatusnopeus (GFR) = $141 \times \min(\text{S-Krea}/k, 1)^\alpha \times \max(\text{S-Krea}/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{ikä}} \times 1,018$ [naisilla] $\times 1,159$ [tummahaihoisilla], kun S-Krea on seerumin kreatiniinipitoisuus, k on naisilla 0,7 ja miehillä 0,9, α on naisilla -0,329 ja miehillä -0,411, min = S-Krea/ k tai 1 (pienempi valitaan), ja max = S-Krea/ K tai 1 (suurempi valitaan).

Lapset

Schwartzin kaava⁵

$$\text{Kreatiniinipuhdistuma (ml/min)} = \frac{\text{vakio}^a \times \text{pituus (cm)}}{\text{seerumin kreatiniinipitoisuus (mg/dl)}}$$

Munuaisseuranta ja toimenpiteet¹

Seerumin kreatiniinipitoisuus		Kreatiniinipuhdistuma	
Seuranta ennen hoidon aloitusta	Kahdesti (2 x)	ja	Kerran (1 x)
Hoito vasta-aiheinen			< 60 ml/min
Ensimmäinen kuukausi hoidon aloittamisesta tai annoksen muuttamisesta	Viikoittain	ja	Viikoittain
Tämän jälkeen	Kuukausittain	ja	Kuukausittain
Vuorokausiannosta on pienennettävä 7 mg/kg/vrk, jos seuraavat munuaisparametrit todetaan kahden peräkkäisen käynnin yhteydessä, eikä arvojen taustalla ole muita syitä			
Aikuiset potilaat	> 33 % korkeampi kuin ennen hoidon aloittamista todettu keskiarvo	ja	Laskee < LLN-arvon (< 90 ml/min)
Lapsipotilaat	> potilaan iänmukaisen ULN-arvon	ja/tai	Laskee < LLN-arvon (< 90 ml/min)
Annoksen pienentämisen jälkeen hoito on keskeytettävä, jos			
Aikuiset potilaat ja lapsipotilaat	Pysyy > 33 % korkeampana kuin ennen hoidon aloittamista todetun keskiarvon	ja/tai	Laskee < LLN-arvon (< 90 ml/min)

Muokattu lähteestä 1.

LLN, viitealueen alaraja; ULN, viitealueen yläraja.

Hoito voidaan aloittaa uudestaan riippuen potilaan yksilöllisestä kliinisestä tilanteesta.

Annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä tulee harkita, jos todetaan muutoksia munuaistiehyiden toimintaa kuvaavien merkkiaineiden pitoisuuksissa ja/tai jos annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen on kliinisesti perusteltua:

- Proteinuria (koe suoritettava ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen kuukausittain)
- Glukosuria ei-diabeetikoilla ja alhainen seerumin kalium-, fosfaatti-, magnesium- tai uraattitaso sekä fosfaatin ja aminohappojen erittyminen virtsaan (seurataan tarpeen mukaan).
- Munuaisten tubulopatiaa on raportoitu pääasiassa beetatalassemiaa sairastavilla, deferasiroksihoitoa saavilla lapsilla ja nuorilla. Talassemiaa sairastavilla lapsipotilailla saattaa olla suurempi renaalisen tubulopatian riski (erityisesti metabolinen asidoosi).
- Potilaat on ohjattava nefrologin vastaanotolle, ja munuaisbiopsiaa on harkittava, jos annoksen pienentämisestä tai hoidon keskeyttämisestä huolimatta potilaalla ilmenee:

- seerumin kreatiniinin pysymistä merkitsevästi koholla ja
- jatkuva poikkeavuus jonkin toisen munuaismarkkerin osalta (esim. proteinuria, Fanconin oireyhtymä).

4.3 Maksa-arvojen nousu¹

Deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on havaittu maksa-arvojen nousua. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen deferasiroksihoitoa saaneilla potilailla on ilmoitettu maksan vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan. Useimmissa maksan vajaatoimintatapauksissa potilailla oli merkittäviä oheissairauksia, kuten aiempi maksakirroosi. Mahdollisuutta, että deferasiroksi on vaikuttanut tilanteeseen tai pahentanut sitä, ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Deferasiroksihoitoa ei suositella potilaille, joilla on entuudestaan vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C).

Jos seerumin transaminaasipitoisuudet kohoavat jatkuvasti ja progressiivisesti eikä tälle löydy muuta syytä, deferasiroksihoito tulee keskeyttää. Kun maksan toimintakokeissa havaittujen poikkeavuuksien syy on selvitetty tai arvot ovat palautuneet normaaleiksi, voidaan harkita hoidon varovaista aloittamista uudelleen pienemmillä annoksilla, minkä jälkeen annosta suurennetaan vähitellen.

Maksa-arvojen seurantaa koskevat vaatimukset

Seuraa	Tiheys ¹
Seerumin transaminaasit Bilirubiini Alkalinen fosfataasi	Seerumin transaminaasi-, bilirubiini- ja alkaliset fosfataasi-arvot tarkistetaan ennen hoidon aloittamista, joka toinen viikko ensimmäisen hoitokuukauden ajan ja tämän jälkeen kerran kuukaudessa.

Jos seerumin transaminaasipitoisuudet kohoavat jatkuvasti ja progressiivisesti eikä tälle löydy muuta syytä, keskeytä deferasiroksihoito.

On suositeltavaa ottaa huomioon hyperammonemiaan liittyvä enkefalopatia ja mitata ajoissa ammoniakkipitoisuudet, jos potilaalle kehittyä selittämättömiä psyykkisen tilan muutoksia deferasiroksihoidon aikana, erityisesti lapsilla.

4.4 Kuulohäiriöt (kuulon heikkeneminen)¹

Kuulohäiriöitä (kuulon heikkenemistä) on raportoitu deferasiroksilla hoidetuilla potilailla, vaikkakin melko harvoin.

Potilaan kuulon tutkimusta suositellaan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin tämän jälkeen (12 kuukauden välein).

Jos häiriöitä havaitaan hoidon aikana, voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.

Seuranta	Tiheys ¹	Toimenpide
Kuulo	Kuulon seurantaa suositellaan ennen hoitoa ja vuosittain tämän jälkeen	Jos kuulohäiriöitä havaitaan hoidon aikana, harkitse annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä

4.5 Näköhäiriöt (mykiönsamentumat)¹

Näköhäiriöitä (mykiönsamentumia) on raportoitu deferasiroksilla hoidetuilla potilailla, vaikkakin melko harvoin.

Potilaan näön tutkimusta (myös silmänpohjan tähystys) suositellaan ennen hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin tämän jälkeen (12 kuukauden välein).

Jos häiriöitä havaitaan hoidon aikana, voidaan harkita annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä.

Seuranta	Tiheys ¹	Toimenpide
Näkö (myös silmänpohjan tähystys)	Näön seurantaa suositellaan ennen hoitoa ja vuosittain tämän jälkeen	Jos näköhäiriöitä havaitaan hoidon aikana, harkitse annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä

4.6 Liiallinen kelaatio verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavilla potilailla¹

Kelaatiohoito tulee aloittaa ainoastaan, kun on näyttöä raudan liikavarastoitumisesta (maksan rautapitoisuus [LIC] ≥ 5 mg Fe kuivapainogrammaa [dw] kohti tai seerumin ferritiini jatkuvasti > 800 $\mu\text{g/l}$). Maksan rautapitoisuus (LIC) on suositeltavin menetelmä raudan liikavarastoitumisen toteamiseen ja sitä tulee käyttää aina kun mahdollista. Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla.

Verensiirroista riippumatonta talasemiaa sairastavien lapsipotilaiden annos ei saa olla yli 7 mg/kg/vrk. Näillä potilailla maksan rautapitoisuuden ja seerumin ferritiinin tarkempi seuranta on välttämätöntä liiallisen kelaation välttämiseksi; kuukausittaisen seerumin ferritiinin seurannan lisäksi maksan rautapitoisuus tulee mitata 3 kuukauden välein, kun seerumin ferritiini on ≤ 800 $\mu\text{g/l}$.¹

Seuraa	Tiheys ¹	Toimenpide
Seerumin ferritiinipitoisuus	Ennen hoitoa ja kuukausittain sen jälkeen	Jos seerumin ferritiinipitoisuus on < 300 µg/l, keskeytä hoito
Maksan rautapitoisuus (LIC)	Kaikki potilaat: Ennen hoitoa Ainoastaan lapsipotilaat: 3 kuukauden välein, jos seurimin ferritiinipitoisuus on ≤ 800 µg/l	Jos maksan rautapitoisuus on < 3 mg Fe kuivapainogrammaa [dw] kohti, keskeytä hoito

5. Muita seurantasuosituksia ja -toimenpiteitä¹

Katso alla olevasta taulukosta tietoa hoidon keskeyttämistä edellyttävistä tilanteista.

Huomioon otettavat seikat	Hoidon keskeyttämistä edellyttävät tilanteet
Seerumin ferritiinipitoisuus	Jatkuvasti < 500 µg/l (verensiirroista johtuvaa raudan liikavarastoitumista sairastavilla) tai < 300 µg/l (verensiirroista riippumatonta talassemiaa sairastavilla)
Seerumin kreatiniinipitoisuus	Aikuiset ja lapset: annoksen pienentämisen jälkeen arvo pysyy > 33 % lähtöarvoa suurempana ja/tai kreatiniinipuhdistuma on alle viitealueen alarajan (90 ml/min). Potilas on myös ohjattava nefrologin vastaanotolle ja biopsiaa on harkittava.
Proteinuria	Pitkittynyt poikkeavuus. Potilas on myös ohjattava nefrologin vastaanotolle ja biopsiaa on harkittava.
Munuaistubulusten toiminnan markerit	Poikkeavat tubulustoiminnan markeriarvot ja/tai jos kliinisesti aiheellista. Potilas on myös ohjattava nefrologin vastaanotolle ja biopsiaa on harkittava (myös annoksen pienentämistä on harkittava).
Seerumin transaminaasiarvot (ALAT ja ASAT)	Pitkittynyt ja etenevä maksaentsyymiarvojen kohoaminen
Metabolinen asidoosi	Metabolisen asidoosin kehittyminen
Stevens–Johnsonin oireyhtymä, TEN tai muu vaikea ihoreaktio (esim. DRESS)	Jos vaikeaa ihohaittaa epäillään: hoito on lopetettava heti eikä sitä saa aloittaa uudelleen.
Yliherkkyyssreaktiot (esim. anafylaksia, angioedeema)	Jos reaktio kehittyy: hoito on lopetettava ja aloitettava asianmukaiset lääketieteelliset hoitotoimet. Anafylaktisen sokin riskin vuoksi hoitoa ei pidä aloittaa uudestaan, jos potilaalle on kehittynyt yliherkkyyssreaktio.
Näkö ja kuulo	Häiriöt hoidon aikana (harkittava myös annoksen pienentämistä)
Selittämätön sytopenia	Selittämättömän sytopenian kehittyminen

ALAT, alaniiniaminotransferaasi; ASAT, aspartaattiaminotransferaasi; DRESS, lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio; TEN, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Potilaiden seurantasuosituksheet ennen deferasiroksihoitoa ja hoidon aikana

	Lähtötilanne	Ensimmäisen deferasiroksihoitokuukauden aikana tai annoksen muuttamisen jälkeen	Kuukausittain	3 kuukauden välein	Vuositainen
Seerumin ferritiinipitoisuus	✓		✓		
Maksan rautapitoisuus ^a	✓			✓ (vain, jos lapsipotilaan, jolla on verensiiroista riippumaton talassemia, seerumin ferritiinipitoisuus on ≤800 µg/l)	
Seerumin kreatiniinipitoisuus	2x	Viikoittain (tutkittava viikoittain myös ensimmäisen kuukauden aikana annoksen muuttamisen jälkeen)	✓		
Kreatiniinipuhdistuma ja/tai plasman kystatiini C -pitoisuus	✓	Viikoittain (tutkittava viikoittain myös ensimmäisen kuukauden aikana annoksen muuttamisen jälkeen)	✓		
Proteinuria	✓		✓		
Seerumin transaminaasit, bilirubiini ja AFOS	✓	2 viikon välein	✓		
Paino, pituus ja sukupuolinen kehitys	✓				✓ ^b
Kuulon ja näön tutkimus (myös silmänpohjan tähtystys)	✓				✓

^a Verensiiroista riippumattomasta talassemiaa sairastavilla potilailla maksan rautapitoisuus (LIC) on suositeltavin menetelmä raudan liikavarastoituksen toteuttamiseen ja sitä tulee käyttää aina kun mahdollista. Kelaatiohoidon aikana tulee noudattaa varovaisuutta liiallisen kelaation riskin minimoimiseksi kaikilla potilailla.

^b Vain lapsipotilailla.

Seerumin kreatiniinipitoisuus, kreatiniinipuhdistuma, plasman kystatiini C -pitoisuus, proteinuria, seerumin ferritiinipitoisuus, maksan transaminaasit, bilirubiinipitoisuus ja alkalisen fosfataasin pitoisuus tulee kirjata ja arvioida säännöllisesti trendien muutosten varalta. Tulokset on myös merkittävä sairaskertomukseen. Kaikkien testien kohdalla on kirjattava myös hoitoa edeltänyt lähtötasoarvo.¹

6. Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu pakkausselosteessa.

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista suoraan kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta:

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea,
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA.
www.fimea.fi

Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan myyntiluvan haltijalle:

Accord Healthcare Oy, Oksasenkatu 10 A 6,
00100 Helsinki,
finland@accord-healthcare.com, puh. 010 2314 180,
www.accord-healthcare.fi

Lähteet:

1. Deferasiroksin valmisteyhteenvedo
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.
- Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. *Pediatr Clin North Am*. 1987;34(3):571–590.

