



Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Deferasirox Filmtabletten verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken von Deferasirox – Ärzte

**Bitte beachten Sie auch die Checkliste sowie die
Fachinformationen zu
Deferasirox
90 mg/180 mg/360 mg/900 mg Filmtabletten**

Wichtige Hinweise:

Dieser Leitfaden bezieht sich nur auf Deferasirox in der Darreichungsform als Filmtablette in der Stärke von 90 mg/180 mg/360 mg/900 mg.

Bitte beachten Sie, dass bei der Umstellung der Patienten von oder auf andere Darreichungsformen deferasiroxhaltiger Arzneimittel, bei Bedarf die Dosierung und die Art der Anwendung entsprechend angepasst werden müssen.

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

Inhalt

Anwendungsgebiete.....	3
Hinweis zu Filmtabletten der Stärke 900 mg.....	3
Untersuchungen vor Beginn der Behandlung mit Deferasirox.....	4
Dosierung der Deferasirox Filmtabletten bei Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung.....	5
Dosierung der Deferasirox Filmtabletten bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT).....	7
Überwachung von Patienten während der Behandlung mit Deferasirox.....	9
Hepatisches Sicherheitsprofil.....	10
Beurteilung der Leberfunktion.....	10
Renales Sicherheitsprofil.....	11
Überwachung von Serumkreatinin und Kreatinin-Clearance.....	11
Kontrolle der Nierenfunktion und geeignete Maßnahmen.....	11
Quellen.....	14
Notizen.....	14
Meldung von Nebenwirkungen.....	16

Anwendungsgebiete¹

Transfusionsbedingte Eisenüberladung

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

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

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

Hinweis zu Filmpillen der Stärke 900 mg:

Bitte beachten Sie, dass Filmpillen der Stärke 900 mg NICHT geeignet sind für Patienten mit einem Körpergewicht:

- unter 32 kg bei transfusionsbedingter Eisenüberladung
- unter 64 kg bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

Die 900 mg Tablette darf nicht geteilt werden, um eine niedrigere Dosis oder das Teilen der Tablette in gleiche Dosen zu erreichen.

Die Bruchkerbe dient ausschließlich dazu, um das Schlucken zu erleichtern, wobei beide Bruchstücke eingenommen werden müssen.

Untersuchungen vor Beginn der Behandlung mit Deferasirox

Test	Messungen/Untersuchungen vor Behandlungsbeginn ¹
Serumferritin (SF)	✓
Für Patienten mit NTDT: Lebereisenkonzentration (LIC) ^a	✓
Serumkreatinin	2x
Kreatinin-Clearance und/oder Plasma-Cystatin-C	✓
Proteinurie	✓
Andere Marker der renalen Tubulusfunktion wie z. B. Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten, erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie	Bei Bedarf
Serumtransaminasen [Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST)], Bilirubin und Alkalische Phosphatase	✓
Hörtest und augenärztliche Untersuchung	✓
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung (bei Kindern und Jugendlichen)	✓

- a. Für Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT) 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

Vor und während der Gabe von Deferasirox ist der Patient regelmäßig zu überwachen, um eine Überchelierung zu vermeiden und unerwünschte Wirkungen auf Leber, Niere, Auge, Ohr und Entwicklung (bei Kindern und Jugendlichen) frühzeitig zu erkennen (siehe auch Tabelle Seite 9). Die Messergebnisse sollten vor Behandlungsbeginn festgehalten und regelmäßig auf Trends überprüft werden.

Dosierung der Deferasirox Filmtabletten* bei Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung

**Initialdosis
(mg/kg/Tag)**

Empfohlene Initialdosis:

14 mg/kg/Tag

Nach 20 Einheiten EK (ca. 100 ml/kg)
oder SF > 1.000 µg/l

**Wenn keine Reduktion
der Eisenspiegel**

erforderlich ist und der Patient
< 7 ml/kg/Monat EK (ca. < 2 Einheiten/
Monat bei Erwachsenen) erhält:

7 mg/kg/Tag

**Wenn eine Reduktion
erhöhter Eisenspiegel**

erforderlich ist und der Patient
> 14 ml/kg/Monat EK

(ca. > 4 Einheiten/Monat bei
Erwachsenen) erhält:

21 mg/kg/Tag

Bei Patienten, die bereits gut auf eine
Deferoxamin-Therapie eingestellt sind:

1/3 der Deferoxamin-Dosis

Falls die Dosis < 14 mg/kg/Tag
Körpergewicht beträgt und keine
ausreichende Wirksamkeit erzielt wird,
sollte eine Erhöhung in Betracht gezogen
werden.

**Dosissteigerung^a (alle 3–6 Monate)
falls erforderlich zur Erreichung des
therapeutischen Ziels**

Wenn SF > 2.500 µg/l:

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.

EK = Erythrozytenkonzentrat; **SF** = Serumferritin

*Tabletten der 900 mg Stärke sind nicht für alle genannten Dosierungen geeignet (siehe Seite 3)

Kinder und Jugendliche mit transfusionsbedingter Eisenüberladung

Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit transfusionsbedingter Eisenüberladung entsprechen denen für Erwachsene. 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.

Dosisreduktion^b (alle 3–6 Monate) zur Vermeidung der Überchelierung

Wenn **Zielbereich**
SF = 500 – 1.000 µg/l erreicht ist
oder

SF dauerhaft < 2.500 µg/l

mit abnehmender Tendenz bei Patienten,
die mit > 21 mg/kg/Tag behandelt
wurden:

Schrittweise Reduktion der Dosis um
3,5 bis 7 mg/kg/Tag

Bitte beachten Sie dazu
auch die Hinweise zur
Dosisreduktion auf Grund
der Leberfunktion und
Nierenwerte.
(Seite 10 und 11)

Unterbrechung

Wenn **SF**
dauerhaft < 500 µg/l
sollte eine
Unterbrechung in
Erwägung
gezogen werden.

- a. Eine Erhöhung der Dosis sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.
- b. Eine Dosisreduktion oder engmaschige Überwachung der Nieren-/Leberfunktion sowie der SF-Werte wird in Behandlungsphasen mit hohen Dosen, und wenn der SF-Wert nahe am Zielbereich liegt, empfohlen.

Trotzdem sollte die Initialdosis die gleiche wie bei Erwachsenen sein, gefolgt von individueller Dosisanpassung.

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 Deferasirox Filmtabletten* bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT)

Initialdosis (mg/kg/Tag)	Dosissteigerung ^{a, b} (alle 3–6 Monate) wenn LIC oder SF dauerhaft (ohne Abwärtstrend) erhöht sind
Wenn LIC \geq 5 mg Fe/g TG oder SF dauerhaft $>$ 800 μ g/l: 7 mg/kg/Tag	Wenn LIC \geq 7 mg Fe/g TG oder SF dauerhaft $>$ 2.000 μ g/l: Schrittweise Erhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg/Tag bis maximal 14 mg/kg/Tag für Erwachsene und bis zu 7 mg/kg/Tag bei Kindern und Jugendlichen.

LIC = Lebereisenkonzentration; SF = Serumferritin; TG = Trockengewicht

*Tabletten der 900 mg Stärke sind nicht für alle genannten Dosierungen geeignet (siehe Seite 3)

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

Dosisreduktion^C (alle 3–6 Monate) zur Vermeidung einer Überchelierung

Wenn **LIC < 7 mg Fe/g TG**

oder

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

Schrittweise Reduktion der Dosis um
3,5 bis 7 mg/kg/Tag

Bitte beachten Sie dazu auch
die Hinweise zur Dosis-
reduktion auf Grund der
Leberfunktion und
Nierenwerte.
(Seite 10 und 11)

Abbrechen

Wenn **LIC < 3 mg Fe/g TG**

oder

SF dauerhaft < 300 $\mu\text{g/l}$ sollte die
Behandlung abgebrochen werden.

Eine erneute Behandlung wird für
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.
- Eine Erhöhung der Dosis sollte nur dann in Betracht gezogen werden, wenn der Patient das Arzneimittel gut verträgt.
- Eine Dosisreduktion oder engmaschige Überwachung der Nieren- / Leberfunktion sowie der SF-Werte wird in Behandlungsphasen mit hohen Dosen, und wenn der SF-Wert nahe am Zielbereich liegt, empfohlen.

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

Überwachung von Patienten während der Behandlung mit Deferasirox¹

Überwachen Sie den Patienten während der Gabe von Deferasirox regelmäßig im Hinblick auf die folgenden Parameter.

	Im 1. Monat nach Behandlungsbeginn	Monatlich	Alle 3 Monate	Jährlich
Serumferritin (SF)		✓		
Für Patienten mit NTD: Lebereisenkonzentration (LIC) ^a			✓ (nur bei Kindern und Jugendlichen, wenn SF ≤ 800 µg/l ist)	
Serumkreatinin	Wöchentlich ^b	✓		
Kreatinin-Clearance und/oder Plasma-Cystatin-C	Wöchentlich ^b	✓		
Proteinurie		✓		
Andere Marker der renalen Tubulusfunktion wie z. B. Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten, erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie			Bei Bedarf	
Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase	Alle 2 Wochen	✓		
Hörtest und augenärztliche Untersuchung				✓
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung (bei Kindern und Jugendlichen)				✓

- a. Für Patienten mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie (NTDT) 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
- b. Im ersten Monat nach einer Änderung der Therapie auch wöchentlich überprüfen.

Die Ergebnisse sollten in der Krankenakte des Patienten zusammen mit den Ausgangswerten aller Tests vor der Behandlung notiert und regelmäßig auf Trends überprüft werden.

Hepatisches Sicherheitsprofil

Beurteilung der Leberfunktion

Bei mit Deferasirox behandelten Patienten wurden erhöhte Leberwerte beobachtet.

- Es wurden Fälle von Leberversagen, einige mit tödlichem Ausgang, nach der Behandlung mit Deferasirox berichtet.
- Die meisten Berichte von Leberversagen betrafen Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, einschließlich vorbestehender chronischer Lebererkrankungen (inklusive Leberzirrhose und Hepatitis C) sowie Multiorganversagen.
- Die Rolle von Deferasirox als mitwirkender oder verstärkender Faktor kann nicht ausgeschlossen werden.

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

- Die Behandlung sollte unterbrochen werden, 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.

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

Dosisanpassung auf Grund der Leberfunktion:

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Initialdosis deutlich (unter 50 % der empfohlenen Initialdosis für Patienten mit normaler Leberfunktion) reduziert werden, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung bis zu einer Grenze von 50 % der empfohlenen Behandlungsdosis für Patienten mit normaler Leberfunktion. Deferasirox muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Renales Sicherheitsprofil

Die Gabe von Deferasirox kann zu einer Erhöhung des Serumkreatinins (SCr) führen. Es wurden Fälle von akutem Nierenversagen bei der Anwendung von Deferasirox berichtet, teilweise mit Notwendigkeit einer vorübergehenden oder andauernden Dialyse.

Überwachung von Serumkreatinin und Kreatinin-Clearance¹

Es wird empfohlen, **das Serumkreatinin (zweifach), die Kreatinin-Clearance und/oder Plasma-Cystatin-C vor Beginn der Therapie** zu bestimmen. Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min ist Deferasirox kontraindiziert.

Während des **ersten Monats nach Therapiebeginn oder nach einer Dosisänderung** sollten **wöchentliche und danach monatliche** Kontrollen durchgeführt werden.

Kontrolle der Nierenfunktion und geeignete Maßnahmen¹

- **Dosisreduktion um 7 mg/kg/Tag**, falls folgende Nierenwerte bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden und nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden können:
 - **Erwachsene:** Serumkreatininwert > 33 % über dem Ausgangswert und Kreatinin-Clearance unter LLN (= unterer Grenzwert des Normalbereichs, d. h. < 90 ml/min)
 - **Kinder und Jugendliche:** Serumkreatinin über ULN (= altersgerechter oberer Grenzwert des Normalbereichs) und/oder Kreatinin-Clearance 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 Kreatinin-Clearance unter LLN (= unterer Grenzwert des Normalbereichs, d. h. < 90 ml/min) liegt.
- Eine **Dosisreduktion** und **Unterbrechung** der Behandlung kann auch beim Auftreten abnormer Werte der renalen tubulären Marker in Erwägung gezogen werden:
 - ... 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)

Kinder und Jugendliche, die unter Beta-Thalassämie leiden, haben ein erhöhtes Risiko eine renale Tubulopathie, insbesondere mit einer metabolischen Azidose, zu entwickeln.

- **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.
- Bei Patienten, die unter Durchfall oder Erbrechen leiden, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Patienten, die bereits renale Vorerkrankungen haben, oder die Medikamente einnehmen, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, haben ein größeres Risiko für Komplikationen.

Methoden zur Schätzung der Kreatinin-Clearance (CrCl)¹

Sobald eine Methode ausgewählt wurde, sollten die Formeln nicht ausgetauscht werden. Die Messung der CrCl kann wie folgt durchgeführt werden:

Erwachsene

- **Cockcroft-Gault-Formel²**

Die Cockcroft-Gault-Formel verwendet Kreatininmessungen, das Körpergewicht und Alter des Patienten, um die Kreatinin-Clearance zu berechnen.

$$\text{Kreatinin-Clearance} \left(\frac{\text{ml}}{\text{min}} \right) = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72^a \times \text{Serumkreatinin (mg/dl)}}$$

Bei weiblichen Patienten wird die Kreatinin-Clearance zusätzlich 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) = $141 \times \min. (\text{Scr}/K, 1)^\alpha \times \max. (\text{Scr}/K, 1)^{-1,209} \times 0,993^{\text{Alter}}$

Bei Frauen wird der Wert zusätzlich mit 1,018 multipliziert, bei dunkler Hautfarbe mit 1,159.

Scr = Serumkreatinin (mg/dl); **κ** = 0,7 für Frauen und 0,9 für Männer; **α** = −0,329 für Frauen und −0,411 für Männer; **min.** = Minimum von Scr/k und 1; **max.** = Maximum von Scr/k und 1

CKD-EPI = Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration

Kinder und Jugendliche

Schwartz-Formel⁵

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

Das Serumkreatinin sollte über die Jaffé-Methode bestimmt werden.

- b.** Die Konstante beträgt 0,55 bei Kindern von 2-12 Jahren und Mädchen ab 13 Jahren oder 0,70 bei Jungen ab 13 Jahren.

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
Website: www.bfarm.de

oder
Vivanta Generics s.r.o.

Trtinová 260/1
196 00 Čakovice, Prag 9
Tschechische Republik
Website: www.vivantagenerics.de
E-Mail: vivanta@haney-pharma.de
Telefon: +49 3834 88 72 13 5

Dieser Leitfaden für Ärzte und alle anderen behördlich genehmigten Schulungsmaterialien sowie Produktinformationen sind zum Download auf der Webseite www.vivantagenerics.de verfügbar. Gedruckte Exemplare können direkt bei Vivanta Generics telefonisch oder per E-Mail vivanta@haney-pharma.de bestellt werden.

