1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferriprox 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Deferipron (25 g Deferipron in 250 ml und 50 g Deferipron in 500 ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 0,4 mg Gelborange S (E110).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, rötlich-orangefarbene Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Monotherapie mit Ferriprox wird angewendet zur Therapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist.

Ferriprox in Kombination mit einem anderen Chelatbildner (siehe Abschnitt 4.4) wird angewendet bei Patienten mit Thalassaemia major, wenn eine Monotherapie mit einem Eisenchelatbildner ineffektiv ist oder wenn die Verhinderung oder Behandlung lebensbedrohender Eisenüberlast (vor allem des Herzens) eine schnelle oder intensive Korrektur rechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Deferipron-Therapie muss von einem Arzt eingeleitet und durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung von Thalassämie-Patienten hat.

Dosierung

Deferipron wird normalerweise in einer Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich oral gegeben, was einer Tagesdosis von 75 mg/kg Körpergewicht entspricht. Die Dosis pro kg Körpergewicht sollte auf 2,5 ml genau berechnet werden. Siehe unten stehende Tabelle für die empfohlene Dosis entsprechend dem Körpergewicht in 10 kg-Schritten.

Um eine Dosis von etwa 75 mg/kg/Tag zu erzielen, wird die in unten stehender Tabelle empfohlene Volumen Lösung zum Einnehmen entsprechend dem Körpergewicht des Patienten angewendet. Beispiele für das Körpergewicht sind in 10 kg-Schritten aufgeführt.

Tabelle 1: Dosierungstabelle für Ferriprox 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

Körpergewicht (kg)	Tagesgesamtdosis (mg)	Dosis (mg, 3 x täglich)	ml Lösung zum Einnehmen (3 x täglich)
20	1 500	500	5,0
30	2 250	750	7,5
40	3 000	1 000	10,0
50	3 750	1 250	12,5
60	4 500	1 500	15,0
70	5 250	1 750	17,5
80	6 000	2 000	20,0
90	6 750	2 250	22,5

Eine tägliche Gesamtdosis von mehr als 100 mg/kg Körpergewicht wird aufgrund des potenziell erhöhten Risikos für unerwünschte Reaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9).

Dosisanpassung
Die von Ferriprox bewirkte Senkung der Eisenmenge im Körper hängt direkt von der Dosis und vom Ausmaß der Eisenüberladung ab. Nach Beginn der Behandlung mit Ferriprox wird empfohlen, den Ferritinspiegel im Serum bzw. andere Indikatoren einer Eisenüberladung des Körpers alle zwei bis drei Monate zu kontrollieren, um die langfristige Wirksamkeit der Chelattherapie bei der Korrektur der Eisenüberladung im Körper zu beurteilen. Dosisanpassungen sind entsprechend dem Ansprechen des jeweiligen Patienten und dem angestrebten Therapieziel (Erhaltung oder Reduzierung der Eisenlast im Körper) vorzunehmen. Eine Unterbrechung der Therapie mit Deferipron sollte in Erwägung gezogen werden, wenn der Ferritinspiegel im Serum unter 500 µg/l fällt.

Dosisanpassungen bei Anwendung mit anderen Eisenchelatbildnern
Im Falle von Patienten, bei denen eine Monotherapie ungeeignet ist, kann Ferriprox in Standarddosis (75 mg/kg/Tag) mit Deferoxamin gegeben werden. Die Dosis sollte jedoch 100 mg/kg/Tag nicht überschreiten.

Bei einer durch Eisen induzierten Herzinsuffizienz sollte Ferriprox zu 75-100 mg/kg/Tag zur Deferoxamin-Therapie hinzugefügt werden. Die Fachinformation zu Deferoxamin sollte beachtet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Eisenchelatbildnern empfiehlt sich nicht bei Patienten, deren Ferritinspiegel im Serum unter 500 µg/l fällt, da das Risiko der Entfernung von zu viel Eisen besteht.

Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ferriprox bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sind nicht bekannt.

Leberinsuffizienz
Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ferriprox bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sind nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche
Bezüglich der Anwendung von Deferipron bei Kindern zwischen 6 und 10 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor; keinerlei Daten über Deferipron liegen für Kinder unter 6 Jahren vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch belegte rezidivierende Neutropenie-Schübe.
- Anamnestisch belegte Agranulozytose.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Aufgrund des unbekannten Mechanismus der durch Deferipron induzierten Neutropenie dürfen Patienten keinerlei Arzneimittel einnehmen, die zu Neutropenie oder Agranulozytose führen können (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie/Agranulozytose

Erwiesenermaßen verursacht Deferipron Neutropenien einschließlich Agranulozytosen (siehe Abschnitt 4.8 „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen"). Die absolute Neutrophilenzahl (ANZ) der Patienten sollte im ersten Jahr der Behandlung wöchentlich kontrolliert werden. Bei Patienten, deren Behandlung mit Ferriprox im ersten Jahr nicht aufgrund eines Rückgangs der Neutrophilenzahl unterbrochen wurde, kann die Häufigkeit der ANZ-Kontrolle nach einjähriger Deferipron-Behandlung den Abständen der Bluttransfusionen angepasst werden (alle 2 – 4 Wochen).

Die Umstellung von der wöchentlichen ANZ-Kontrolle auf die Kontrolle zu den Bluttransfusion-Intervallen nach 12 Monaten der Ferriprox-Behandlung sollte bei jedem Patienten auf individueller Basis erwogen werden, abhängig von der ärztlichen Einschätzung, inwieweit der Patient die während der Behandlung erforderlichen Maßnahmen zur Minimierung von Risiken versteht (siehe Abschnitt 4.4 unten).

In klinischen Studien hat sich die wöchentliche Kontrolle der Neutrophilenzahl zur Identifizierung von Neutropenie- und Agranulozytose-Fällen als wirksam erwiesen. Agranulozytose und Neutropenie gehen normalerweise zurück, sobald Ferriprox abgesetzt wird, doch es wurden Fälle von Agranulozytose mit tödlichem Ausgang gemeldet. Wenn der Patient während der Behandlung mit Deferipron eine Infektion entwickelt, sollte die Behandlung sofort unterbrochen und unverzüglich die ANZ ermittelt werden. Anschließend sollte die Neutrophilenzahl häufiger kontrolliert werden.

Die Patienten sollten angewiesen werden, ihrem Arzt unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Infektion hindeuten (wie z. B. Fieber, Halsschmerzen und grippeartige Symptome). Wenn der Patient eine Infektion entwickelt, muss die Behandlung mit Deferipron unverzüglich unterbrochen werden.

Nachfolgend werden Hinweise zur Behandlung einer Neutropenie gegeben. Es empfiehlt sich, immer einen entsprechenden Behandlungsplan zur Hand zu haben, bevor bei einem Patienten eine Deferipron-Therapie eingeleitet wird.

Bei Patienten mit bestehender Neutropenie darf eine Behandlung mit Deferipron nicht eingeleitet werden. Das Risiko einer Agranulozytose und Neutropenie ist bei einem Ausgangswert der niedrigen ANZ unter $1{,}5 \times 10^9$/l größer.

Neutropenien (ANZ < $1{,}5 \times 10^9$/l und > $0{,}5 \times 10^9$/l):

Der Patienten ist anzuweisen, Deferipron und alle anderen Arzneimittel, bei denen die Möglichkeit besteht, eine Neutropenie auszulösen, umgehend abzusetzen. Der Patient sollte außerdem angewiesen werden, den Kontakt mit anderen Personen einzuschränken, um das Infektionsrisiko zu reduzieren. Unmittelbar nach Diagnose der neutropenischen Störung muss ein Blutstatus mit weißem Blutbild unter Ausschluss kernhaltiger Erythrozyten gemacht und die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl bestimmt werden. Diese Kontrollen sind täglich zu wiederholen. Es wird empfohlen, nach Abklingen der Neutropenie das Blutbild, die Leukozytenzahl,

die Neutrophilen- und die Thrombozytenzahl drei Wochen lang jede Woche zu kontrollieren, um sicher sein zu können, dass sich der Patient von der Neutropenie vollständig erholt hat. Sollten zeitgleich zur Neutropenie Anzeichen einer Infektion auftreten, sind die entsprechenden Kulturen und Diagnoseverfahren durchzuführen. Außerdem ist ein geeignetes Therapieregime zu implementieren.

Agranulozytose (ANZ < 0,5x10^9/l):

Gehen Sie nach den obigen Richtlinien vor und leiten Sie am selben Tag, an dem der krankhafte Zustand festgestellt wird, eine geeignete Behandlung ein, z.B. mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren, und setzen Sie die Behandlung täglich fort, bis sich die Neutrophilenwerte normalisiert haben. Sorgen Sie für eine Schutzisolierung des Patienten und weisen Sie ihn, falls klinisch indiziert, ins Krankenhaus ein.

Da über die Wiederaufnahme einer Deferipron-Behandlung nur begrenzt Daten vorliegen, wird bei Neutropenie eine Therapiewiederaufnahme nicht empfohlen. Bei Agranulozytose ist eine Wiederaufnahme der Behandlung kontraindiziert.

Kanzerogenität/Mutagenität

Angesichts der genotoxischen Ergebnisse der präklinischen Prüfungen kann ein kanzerogenes Potenzial bei Deferipron nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Zink (Zn^{2+})-Spiegel

Es wird empfohlen, den Zn^{2+}-Plasmaspiegel zu beobachten und bei zu niedrigen Werten eine Substitutionstherapie durchzuführen.

Humanes-Immundefizienz-Virus (HIV)-positive und andere immunkompromittierte Patienten

Über die Anwendung von Deferipron bei HIV-positiven und anderweitig immunkompromittierten Patienten liegen keine Daten vor. Angesichts der Tatsache, dass eine Deferipron-Therapie mit Neutropenie und Agranulozytose einhergehen kann, sollte bei immunkompromittierten Patienten eine Deferipron-Therapie allerdings nur dann eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Leberfibrose

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Deferipron bei Patienten mit terminalem Nierenversagen oder schweren Leberschäden vor (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen oder schweren Leberschäden ist Vorsicht geboten. Bei dieser Patientenpopulation muss die Nieren- und Leberfunktion während der Behandlung mit Deferipron überwacht werden. Bei persistierender Erhöhung der Alaninaminotransferase-Werte im Serum (ALAT) sollte eine Unterbrechung der Deferipron-Therapie erwogen werden.

Bei Thalassämie-Patienten besteht ein Zusammenhang zwischen Leberfibrose und Eisenüberladung und/oder Hepatitis C. Bei Hepatitis-C-Patienten ist besonders sorgsam auf eine optimale Eisenchelatbildung zu achten. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige Leberhistologie empfohlen.

Urinverfärbung

Infolge der Ausscheidung des Eisen-Deferipron-Komplexes kann sich der Urin rötlich-braun verfärben. Hiervon sollten die Patienten in Kenntnis gesetzt werden.

Neurologische Störungen

Bei Kindern, die mehrere Jahre mit mehr als dem 2,5-Fachen der empfohlenen Höchstdosis behandelt worden sind, wurden neurologische Störungen beobachtet. Gleiches wurde aber auch bei Standarddosen von Deferipron beobachtet. Verschreibende Ärzte seien darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Dosen über 100 mg/kg/Tag nicht empfohlen wird. Deferipron sollte abgesetzt werden, wenn neurologische Störungen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

Kombinierte Verwendung mit anderen Eisenchelatbildnern

Eine Kombinationstherapie sollte fallweise in Betracht gezogen werden. Das Ansprechen auf die Therapie sollte regelmäßig überprüft und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen sorgfältig beobachtet werden. Bei der Anwendung von Deferipron in Kombination mit Deferoxamin wurden Todesfälle und lebensbedrohliche Situationen (infolge von Agranulozytose) gemeldet. Eine Kombinationstherapie mit Deferoxamin empfiehlt sich nicht, wenn die Monotherapie mit einem der Chelatbildner ausreichend ist oder der Ferritinspiegel im Serum unter 500 µg/l fällt. Zu der kombinierten Anwendung von Ferriprox und Deferasirox liegen nur begrenzte Daten vor, und eine solche Kombination sollte nur mit Vorsicht in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Ferriprox Lösung zum Einnehmen enthält den Farbstoff Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund des unbekannten Mechanismus der Deferipron-induzierten Neutropenie dürfen Patienten keine Arzneimittel verwenden, die eine Neutropenie oder Agranulozytose verursachen können (siehe Abschnitt 4.3).

Da sich Deferipron an Metallkationen bindet, sind Wechselwirkungen zwischen Deferipron und Arzneimitteln, die trivalente Kationen enthalten, wie z.B. Antazida auf Aluminiumbasis, nicht auszuschließen. Deshalb wird empfohlen, aluminiumhaltige Antazida nicht gleichzeitig mit Deferipron anzuwenden.

Die Sicherheit der gleichzeitigen Anwendung von Deferipron und Vitamin C wurde bisher nicht formell untersucht. Allerdings ist angesichts der berichteten unerwünschten Wechselwirkungen, die zwischen Deferoxamin und Vitamin C auftreten können, bei gleichzeitiger Gabe von Deferipron und Vitamin C Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Potenzials von Deferipron (siehe Abschnitt 5.3) wird Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung mit Ferriprox und 6 Monate nach Abschluss der Behandlung zuverlässige Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden und eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Männern wird empfohlen, zuverlässige Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden und während der Behandlung mit Ferriprox und 3 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Deferipron bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Schwangeren Frauen muss dringend geraten werden, Deferipron unverzüglich abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Deferipron in die menschliche Muttermilch übergeht. Pränatale und postnatale Reproduktionsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt. Deferipron darf nicht von stillenden Müttern eingenommen werden. Ist eine Behandlung unvermeidlich, muss mit dem Stillen aufgehört werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bei Tieren wurden keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder frühe embryonale Entwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei der Therapie mit Deferipron in klinischen Studien gemeldet wurden, waren Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen des Abdomens und Chromaturie. Diese Nebenwirkungen wurden bei mehr als 10 % der Patienten gemeldet. Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die in klinischen Studien zu Deferipron gemeldet wurden, war die Agranulozytose, definiert als absoluter Neutrophilenwert von weniger als $0{,}5x10^9$/l. Diese Nebenwirkung trat bei ca. 1 % der Patienten auf. Weniger schwere Neutropenie-Episoden wurden bei ca. 5 % der Patienten gemeldet.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit von Nebenwirkungen: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie Agranulozytose	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Bauchschmerzen Erbrechen	Diarrhoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag Urticaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Chromaturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Mattigkeit	
Untersuchungen		Erhöhte Leberwerte	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die schwerste Nebenwirkung, über die in klinischen Studien mit Deferipron berichtet wurde, ist die Agranulozytose (Neutrophile <0,5x10^9/l) mit einer Häufigkeit von 1,1 % (0,6 Fälle pro 100 Patientenbehandlungsjahre) (siehe Abschnitt 4.4). Daten zusammengefasster klinischer Studien von Patienten mit systemischer Eisenüberladung zeigten, dass 63 % der Fälle von Agranulozytose in den ersten sechs Monaten der Behandlung auftraten, 74 % im ersten Jahr und 26 % nach einem Jahr der Behandlung. Die mittlere Zeitspanne bis zu Beginn des ersten Auftretens von Agranulozytose betrug 190 Tage (Bereich: 22 Tage - 17,6 Jahre) und die mittlere Dauer betrug 10 Tage in klinischen Studien. Ein tödlicher Ausgang wurde in 8,3 % der gemeldeten Fälle von Agranulozytose in klinischen Studien und in der Praxiserfahrung beobachtet.

Die beobachtete Häufigkeit weniger schwerwiegender Formen der Neutropenie (Neutrophile <1,5x10^9/l) beträgt 4,9 % (2,5 Fälle pro 100 Patientenjahre). Diese Inzidenzrate ist im Kontext einer grundsätzlichen Neutropenie-Häufung bei Thalassämie-Patienten, insbesondere solchen mit Hypersplenie, zu betrachten.

Weiterhin wurden infolge der Deferipron-Therapie Fälle von meist leichter und vorübergehender Diarrhoe bekannt. Nebenwirkungen im Magen-Darm-Bereich treten zu Beginn der Therapie häufiger auf und gehen bei den meisten Patienten innerhalb weniger Wochen zurück, ohne dass die Behandlung abgesetzt werden muss. Bei einigen Patienten kann eine Reduzierung der Deferipron-Dosis und spätere graduelle Wiedereinstellung auf die anfängliche Dosis Abhilfe schaffen. Unter der Behandlung mit Deferipron wurde ebenfalls über Arthropathien unterschiedlich starker Ausbildung berichtet, angefangen von leichten Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken bis hin zu schwerer Arthritis mit Gelenkergüssen und erheblicher Invalidität. Leichte Arthropathien sind im Allgemeinen von kurzer Dauer.

Bei einigen mit Deferipron behandelten Patienten wurden erhöhte Leberenzymwerte beobachtet. In der Mehrzahl dieser Fälle war die Erhöhung asymptomatisch und vorübergehend und ging von sich aus auf die Ausgangswerte zurück, ohne dass die Deferipron-Behandlung abgesetzt oder die Dosis reduziert werden musste (siehe Abschnitt 4.4).

Bei manchen Patienten wurde eine Progredienz der Fibrose mit Zunahme des erhöhten Eisenspiegels oder Hepatitis C beobachtet.

In einer kleinen Anzahl von Fällen wurden unter Deferipron niedrige Zink-Plasmaspiegel beobachtet, die sich unter oraler Zinksubstitution normalisierten.

Bei Kindern, denen mehrere Jahre auf freiwilliger Basis mehr als das 2,5-Fache der empfohlenen Höchstdosis von 100 mg/kg/Tag verschrieben worden war, sind neurologische Störungen (beispielsweise zerebellare Symptome, Diplopie, lateraler Nystagmus, psychomotorische Verlangsamung, Handbewegungen und axiale Hypotonie) beobachtet worden. Bei Kindern, die Standarddosen von Deferipron erhielten, sind im Rahmen der Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung Fälle von Hypotonie, Instabilität, Unfähigkeit zu gehen und Hypertonie mit Bewegungsunfähigkeit von Gliedmaßen beobachtet worden. Die neurologischen Störungen klangen nach Absetzen von Deferipron allmählich ab (siehe Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.9).

Das Sicherheitsprofil einer Kombinationstherapie (Deferipron und Deferoxamin), beobachtet in klinischen Studien, der Praxiserfahrung oder der veröffentlichten Fachliteratur, entspricht dem Profil einer Monotherapie.

Daten der gemeinsamen Sicherheitsdatenbank aus klinischen Studien (1 343 Patientenjahre der Monotherapie mit Ferriprox sowie 244 Patientenjahre der Kombinationstherapie mit Ferriprox und Deferoxamin) zeigten statistisch signifikante ($p<0,05$) Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen, basierend auf der Systemorganklasse für „Herzerkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“. Die Häufigkeit von „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ war bei der Kombinationstherapie geringer als bei der Monotherapie, während die Häufigkeit von „Herzerkrankungen“ bei der Kombinationstherapie höher war als bei der Monotherapie. Die höhere Häufigkeit von „Herzerkrankungen“ bei der Kombinationstherapie als bei der Monotherapie erklärt sich möglicherweise aus der höheren Anzahl bereits bestehender Herzerkrankungen bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten. Eine sorgfältige Beobachtung von kardialen Ereignissen bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, ist geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei 18 Kindern und 97 Erwachsenen, die eine Kombinationstherapie erhielten, wies keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen auf; eine Ausnahme war Arthropathie (11,1 % bei Kindern und keine bei Erwachsenen, $p=0,02$). Eine Bewertung der Reaktionsrate pro 100 Patientenjahre Behandlung zeigte, dass nur Diarrhoe erheblich öfter bei Kindern auftrat (11,1) als bei Erwachsenen (2,0; $p=0,01$).

Meldung des Verdachts auf 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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn
Website: http://www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es sind keine Fälle einer akuten Überdosis bekannt. Jedoch sind bei Kindern, denen mehrere Jahre lang auf freiwilliger Basis mehr als das 2,5-Fache der empfohlenen Höchstdosis von 100 mg/kg/Tag verschrieben worden war, neurologische Störungen (beispielsweise zerebellare Symptome, Diplopie, lateraler Nystagmus, psychomotorische Verlangsamung, Handbewegungen und axiale Hypotonie) beobachtet worden. Die neurologischen Störungen entwickelten sich nach dem Absetzen von Deferipron schrittweise zurück.

Im Falle einer Überdosis ist eine genaue klinische Überwachung des Patienten erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle übrigen therapeutischen Mittel, Eisen-Chelatbildner, ATC-Code: V03AC02

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff ist Deferipron (3-Hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4-on), ein zweizähliger Ligand, der sich im molaren Verhältnis von 3:1 an Eisen bindet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass Ferriprox die Eisenausscheidung fördert und eine Gesamtdosis von 75 mg/kg/Tag eine Progression der Eisenakkumulation – wie über Serumferritin nachgewiesen – bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten aufhalten kann. Daten aus der veröffentlichten Fachliteratur zum Eisenspiegel bei Patienten mit Thalassaemia major zeigen, dass die gleichzeitige Verwendung von Ferriprox mit Deferoxamin (Anwendung beider Chelatbildner am gleichen Tag, entweder gleichzeitig oder nacheinander, also z. B. Ferriprox tagsüber und Deferoxamin nachts) eine stärkere Eisenausscheidung bewirkt als jeweils ein Arzneimittel allein. Die Dosierung von Ferriprox in diesen Studien reichte von 50 bis 100 mg/kg/Tag und die Dosierung von Deferoxamin von 40 bis 60 mg/kg/Tag. Allerdings kann eine Therapie mit Chelatbildnern nicht unbedingt vor eiseninduzierten Organschädigungen schützen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien zur klinischen Wirksamkeit wurden mit 500 mg Filmtabletten durchgeführt.

Die Studien LA16-0102, LA-01 und LA08-9701 verglichen die Wirksamkeit von Ferriprox und Deferoxamin zur Senkung des Serumferritins bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten. Ferriprox und Deferoxamin ergaben netto eine äquivalente Stabilisierung oder Reduzierung der Eisenlast im Körper, trotz der kontinuierlichen transfusionsbedingten Eisenzufuhr bei diesen Patienten (die Regressionsanalyse der beiden Behandlungsgruppen ergab keinen Unterschied im Anteil der Patienten mit einem negativen Trend im Serumferritin; p>0,05).

Zur Quantifizierung der Eisenlast im Myokard kam ferner die magnetische Resonanztomografie (MRT) mit T2*-Gewichtung zum Einsatz. Eine Eisenüberladung führt zu einem konzentrationsabhängigen Signalverlust im T2*-gewichteten MRT. Das heißt, erhöhte Eisenwerte im Myokard reduzieren die myokardialen MRT-T2*-Werte. Myokardiale MRT-T2*-Werte von weniger als 20 ms bedeuten eine Eisenüberladung des Herzens. Eine Zunahme der MRT-T2*-Werte nach Behandlung deutet darauf hin, dass Eisen aus dem Herzen entfernt wird. Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen den MRT T2*-Werten und der Herzfunktion (gemessen anhand der linksventrikulären Auswurffraktion (LVEF)) dokumentiert.

Studie LA16-0102 verglich die Wirksamkeit von Ferriprox und Deferoxamin zur Reduzierung der kardialen Eisenüberladung und Verbesserung der Herzfunktion (gemessen anhand der LVEF) bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten. Einundsechzig Patienten mit einer kardialen Eisenüberladung, die zuvor mit Deferoxamin behandelt worden waren, wurden randomisiert und entweder weiterhin mit Deferoxamin (Durchschnittsdosis 43 mg/kg/Tag; n=31) behandelt oder auf Ferriprox (Durchschnittsdosis 92 mg/kg/Tag, n=29) umgestellt. Während der 12-monatigen Studiendauer erwies sich Ferriprox in Bezug auf die Reduzierung der kardialen Eisenüberladung gegenüber Deferoxamin überlegen. Bei Patienten, die mit Ferriprox behandelt wurden, zeigte sich eine Verbesserung im kardialen T2*-Wert um mehr als 3 ms, im Vergleich zu ca. 1 ms bei den mit Deferoxamin behandelten Patienten. Zum gleichen Zeitpunkt hatte sich die LVEF in der Ferriprox-Gruppe um 3,07 ± 3,58 absolute Einheiten (%) erhöht, und um 0,32 ± 3.38 absolute Einheiten (%) in der Deferoxamin-Gruppe (Differenz zwischen den Gruppen p=0,003).

Studie LA12-9907 verglich die Überlebensraten, Inzidenz und Progression von Herzerkrankungen bei 129 Patienten mit Thalassaemia major. Diese Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren mit Ferriprox (n=54) oder Deferoxamin (n=75) behandelt. Die Beurteilung der kardialen Endpunkte erfolgte durch Echokardiogramm, Elektrokardiogramm, Einteilung nach NYHA-Klasse (New York Heart Association) und Tod durch Herzkrankheit. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Prozentsatz an Patienten mit Herzfunktionsstörungen bei der ersten Untersuchung (13 % bei Ferriprox gegenüber 16 % bei Deferoxamin). Unter den Patienten mit Herzfunktionsstörungen bei der ersten Untersuchung zeigte keiner der mit Deferipron behandelten Patienten eine Verschlechterung des Herzstatus (p=0,245), gegenüber vier (33 %) der mit Deferoxamin behandelten Patienten. Neu diagnostizierte Herzfunktionsstörungen traten bei 13 (20,6 %) der mit Deferoxamin behandelten Patienten und bei 2 (4,3 %) der mit Ferriprox behandelten Patienten auf. Diese Patienten hatten bei der ersten Untersuchung keine Herzkrankheit (p=0,013). Insgesamt zeigten sich bei den mit Ferriprox behandelten Patienten von der ersten bis zur letzten Untersuchung weniger Fälle einer Verschlechterung der Herzfunktion als bei den mit Deferoxamin behandelten Patienten (4 % gegenüber 20 %, p=0,007).

Die Daten der veröffentlichten Literatur decken sich mit den Ergebnissen der durch das Unternehmen geförderten Studien und zeigen, dass bei den mit Ferriprox behandelten Patienten weniger Fälle von Herzkrankheit und/oder längere Überlebenszeiten auftraten als bei den mit Deferoxamin behandelten Patienten.

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie bewertete man die Wirkung der gleichzeitigen Therapie mit Ferriprox und Deferoxamin bei Patienten mit Thalassaemia major, die zuvor die gängige Chelatbildner-Monotherapie mit subkutan angewendetem Deferoxamin erhalten hatten und eine milde bis moderate kardiale Eisenbelastung aufwiesen (myokardialer T2*-Wert von 8 bis 20 ms). Nach der Randomisierung erhielten 32 Patienten Deferoxamin (34,9 mg/kg/Tag an 5 Tagen pro Woche) und Ferriprox (75 mg/kg/Tag); 33 Patienten erhielten nur Deferoxamin (43,4 mg/kg/Tag an 5 Tagen pro Woche). Nach einjähriger Therapiestudie verzeichneten Patienten mit gleichzeitiger Chelattherapie eine erheblich stärkere Reduzierung der Serumferritinwerte (1 574 µg/l auf 598 µg/l mit gleichzeitiger Therapie ggü. 1 379 µg/l auf 1 146 µg/l mit Deferoxamin-Monotherapie, p<0,001), eine erheblich stärkere Reduzierung der myokardialen Eisenüberlast, bewertet anhand eines gestiegenen MRT T2*-Werts (11,7 ms auf 17,7 ms mit gleichzeitiger Therapie ggü. 12,4 ms auf 15,7 ms mit Deferoxamin-Monotherapie, p=0,02) und eine erheblich stärkere Reduzierung der Eisenkonzentration in der Leber, ebenfalls bewertet anhand eines gestiegenen MRT T2*-Werts (4,9 ms auf 10,7 ms mit gleichzeitiger Therapie ggü. 4,2 ms auf 5,0 ms mit Deferoxamin-Monotherapie, p<0,001).

Die Studie LA37-1111 wurde durchgeführt, um die Wirkung therapeutischer (33 mg/kg) und supratherapeutischer (50 mg/kg) oraler Einzeldosen von Deferipron auf die Länge des kardialen QT-Intervalls bei gesunden Probanden zu bewerten. Die maximale Differenz zwischen den LS-Mittelwerten der therapeutischen Dosis und des Placebos betrug 3,01 ms (einseitige obere 95-%-Vertrauensgrenze: 5,01 ms); zwischen den LS-Mittelwerten der supratherapeutischen Dosis und des Placebos betrug die Differenz 5,23 ms (einseitige obere 95-%-Vertrauensgrenze: 7,19 ms). Daraus wurde geschlossen, dass Ferriprox keine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls bewirkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Deferipron wird schnell aus dem oberen Magen-Darm-Trakt resorbiert. Serumspitzenkonzentrationen traten bei nüchternen Patienten 45 bis 60 Minuten nach Gabe einer Einzeldosis auf. Bei nicht nüchternen Patienten kann sich dieser Zeitraum auf 2 Stunden verlängern.

Nach einer Dosis von 25 mg/kg wurden bei nicht nüchternen Patienten niedrigere Serumspitzenkonzentrationen (85 µmol/l) als bei nüchternen Patienten (126 µmol/l) gemessen, obwohl es bei Deferipron-Gabe bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr nicht zu einer Abnahme der resorbierten Substanzmenge kam.

Biotransformation

Deferipron wird überwiegend zu einem Glucuronidkonjugat metabolisiert. Dieser Metabolit weist aufgrund der Inaktivierung der 3-Hydroxy-Gruppe von Deferipron keinerlei Eisenbindungskapazität auf. Die höchsten Serumkonzentrationen des Glucuronids treten 2 bis 3 Stunden nach der Deferipron-Gabe auf.

Elimination

Beim Menschen wird Deferipron hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Den Untersuchungen zufolge finden sich 75 % bis 90 % der eingenommenen Dosis in den ersten 24 Stunden als freies Deferipron, als Glucuronidmetabolit und als Eisen-Deferipron-Komplex im Urin wieder. Die über den Stuhl ausgeschiedene Menge variiert. Bei den meisten Patienten beträgt die biologische Halbwertzeit 2 bis 3 Stunden.

Niereninsuffizienz

Im Rahmen einer offenen, nicht randomisierten klinischen Studie mit parallelen Gruppen wurde die Wirkung von beeinträchtigter Nierenfunktion auf die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis Ferriprox-Filmtabletten (33 mg/kg) bewertet. Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt, basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR): gesunde Teilnehmer (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m^2), leichte Niereninsuffizienz (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m^2), moderate Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m^2) und schwere Niereninsuffizienz (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m^2). Die systemische Exposition gegenüber Deferipron und seinem Metabolit Deferipron 3-*O*-Glucuronid wurde nach den PK-Parametern C_{max} und AUC bewertet.

Unabhängig von dem Ausmaß der Niereninsuffizienz wurde der Großteil der Ferriprox-Dosis in den ersten 24 Stunden als Deferipron 3-*O*-Glucuronid im Urin ausgeschieden. Es wurde keine wesentliche Auswirkung einer Niereninsuffizienz auf die systemische Exposition gegenüber Deferipron festgestellt. Die systemische Exposition gegenüber inaktivem 3-*O*-Glucuronid nahm mit abnehmender eGFR zu. Auf Grundlage der Studienergebnisse ist bei Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion keine Anpassung des Ferriprox-Dosierungsschemas erforderlich. Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ferriprox bei Patienten mit terminalem Nierenversagen sind nicht bekannt.

Leberinsuffizienz

Im Rahmen einer offenen, nicht randomisierten klinischen Studie mit parallelen Gruppen wurde die Wirkung von beeinträchtigter Leberfunktion auf die Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik einer oralen Einzeldosis Ferriprox-Filmtabletten (33 mg/kg) bewertet. Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt, basierend auf dem Child-Pugh-Score: gesunde Teilnehmer, leichte Leberinsuffizienz (Stadium A: 5– 6 Punkte) und moderate Leberinsuffizienz (Stadium B: 7– 9 Punkte). Die systemische Exposition gegenüber Deferipron und seinem Metabolit Deferipron 3-*O*-Glucuronid wurde nach den PK-Parametern C_{max} und AUC bewertet.

AUCs für Deferipron wiesen keine Unterschiede zwischen den Gruppen auf, aber bei Patienten mit leichter oder moderater Leberinsuffizienz war die C_{max} um 20 % niedriger als bei gesunden Teilnehmern. Bei Patienten mit leichter oder moderater Leberinsuffizienz war die AUC von Deferipron-3-*O*-Glucuronid um 10 % und die C_{max} um 20 % niedriger als bei gesunden Teilnehmern. Im Falle eines Teilnehmers mit moderater Leberinsuffizienz trat ein schweres unerwünschtes Ereignis akuter Leber- und Nierenverletzung auf. Auf Grundlage der Studienergebnisse ist bei Patienten mit leicht oder moderat beeinträchtigter Leberfunktion keine Anpassung des Ferriprox-Dosierungsschemas erforderlich.

Der Einfluss einer schweren Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Deferipron und Deferipron 3-*O*-Glucuronid wurde nicht bewertet. Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Ferriprox bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz sind nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Studien wurden an Tierspezies einschließlich Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen durchgeführt.

Am häufigsten traten bei Tieren ohne Eisenüberladung bei Dosen von 100 mg/kg/Tag und mehr hämatologische Effekte wie Verminderung der Zellzahl im Knochenmark sowie der Leukozyten-, der Erythrozyten- und/oder der Thrombozytenzahl im peripheren Blut auf.

Weiterhin wurden bei Dosen von 100 mg/kg/Tag oder mehr bei Tieren ohne Eisenüberladung eine Atrophie von Thymus, lymphoidem Gewebe und Hoden sowie eine Hypertrophie der Nebennieren festgestellt.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität von Deferipron an Tieren durchgeführt. Das genotoxische Potenzial von Deferipron wurde in einer *In-vitro*- und *In-vivo*-Testreihe untersucht. Deferipron wies keine direkten mutagenen Eigenschaften auf; jedoch zeigte Deferipron in *In-vitro*-Versuchen und in Tieren klastogene Eigenschaften.

In Reproduktionsstudien an trächtigen Ratten und Kaninchen ohne Eisenüberladung erwies sich Deferipron bereits in so niedrigen Dosierungen wie 25 mg/kg/Tag als teratogen und embryotoxisch. Bei männlichen und weiblichen Ratten ohne Eisenüberlast, die Deferipron oral in Dosen von bis zu 75 mg/kg zweimal täglich über 28 Tage (Männchen) oder über 2 Wochen (Weibchen) vor der Paarung und bis zur Terminierung (Männchen) bzw. zur frühen Gestationsphase (Weibchen) erhielten, zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität oder frühe embryonale Entwicklung. Bei Weibchen führten alle getesteten Dosen zu einer Beeinflussung des Ovulationszyklus und einer Hinauszögerung des Zeitpunkts bis zur bestätigten Paarung.

Pränatale und postnatale Reproduktionsstudien wurden an Tieren nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gereinigtes Wasser
Hydroxyethylcellulose
Glycerol (E422)
Konzentrierte Salzsäure (für die pH-Einstellung)
Künstliches Kirsch-Aroma
Pfefferminzöl
Gelborange S (E110)
Sucralose (E955)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach Anbruch innerhalb von 35 Tagen aufbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 ºC lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Flaschen aus Polyethylenterephthalat (PET) mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen) und einem graduierten Messbecher (Polypropylen).

Jede Packung enthält eine Flasche mit 250 ml bzw. 500 ml Lösung zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Italien

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/99/108/002
EU/1/99/108/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. August 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2009

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

---

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Chiesi GmbH
Ludwig-Erhard-Straße 34
20459 Hamburg
Telefon: 040 89724-0
Telefax: 040 89724-212
E-Mail: info.de@chiesi.com