

# Ferriprox®

## Zusammensetzung

*Wirkstoff:* Deferipronum.

*Hilfsstoffe:* Excip. pro compresso obducto.

## Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Filmtabletten zu 500 mg mit Bruchrille.

## Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Behandlung von Eisenüberladung bei Patienten mit Thalassaemia major, bei denen eine Behandlung mit Deferoxamin kontraindiziert oder ungeeignet ist.

## Dosierung/Anwendung

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

### Übliche Dosierung

Deferipron wird in einer Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich oral verabreicht, was einer Tagesdosis von 75 mg/kg Körpergewicht entspricht. Die Dosierung pro kg Körpergewicht sollte auf eine halbe Tablette genau berechnet werden. Siehe Dosierungstabelle unten.

### Dosierungstabelle

Um eine Dosis von ca. 75 mg/kg/Tag zu erhalten, ist die in der folgenden Tabelle für das jeweilige Körpergewicht des Patienten empfohlene Anzahl Tabletten einzunehmen.

Körpergewicht (kg)	Einzel-dosis in mg (3 x täglich)	Anzahl der Tabletten (3 x täglich)	Tagesdosis (mg)
20	500	1,0	1500
30	750	1,5	2250
40	1000	2,0	3000
50	1250	2,5	3750
60	1500	3,0	4500
70	1750	3,5	5250
80	2000	4,0	6000
90	2250	4,5	6750

Dosierungen über 100 mg/kg/Tag werden aufgrund des möglicherweise erhöhten Risikos unerwünschter Wirkungen nicht empfohlen.

### Spezielle Dosierungsanweisungen

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Leberfunktionsstörungen liegen keine Erfahrungen vor (siehe auch unter "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen").

### Anwendung bei Kindern

Es liegen nur beschränkte Daten über die Anwendung von Deferipron bei Kindern zwischen 6 und 10 Jahren vor; keinerlei Daten über Deferipron liegen für Kinder unter 6 Jahren vor. Aufgrund der Art der schwerwiegenden Nebenwirkungen, die unter Deferipron auftreten können, sind sämtliche Patienten speziell zu überwachen.

## **Kontraindikationen**

- Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe
- Rezidivierende Neutropenie-Schübe in der Anamnese
- Agranulozytose in der Anamnese
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe „Schwangerschaft, Stillzeit“)
- Frauen im gebärfähigen Alter ohne sichere empfängnisverhütende Massnahmen (siehe „Schwangerschaft, Stillzeit“)
- Arzneimittel, die zu Neutropenie oder Agranulozytose führen können

## **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen**

Frauen im gebärfähigen Alter muss wegen der klastogenen und teratogenen Eigenschaften des Arzneimittels empfohlen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sie müssen über geeignete kontrazeptive Massnahmen beraten werden und ferner angehalten werden, Deferipron unverzüglich abzusetzen, sobald sich bei ihnen eine Schwangerschaft einstellt oder sie eine Schwangerschaft planen (siehe "Kontraindikationen").

### Neutropenie/Agranulozytose

Nachgewiesenermassen verursacht Deferipron eine Neutropenie einschliesslich Agranulozytose. Es wird empfohlen, die Neutrophilenzahl der Patienten wöchentlich zu kontrollieren. In klinischen Untersuchungen erwies sich diese Methode zur Identifizierung einer Neutropenie und Agranulozytose als wirksam. Neutropenie und Agranulozytose gingen zurück, sobald die Therapie abgesetzt wurde. Entwickelt der Patient einen Infekt, sollte die Behandlung mit Deferipron unterbrochen und die Neutrophilenzahl häufiger kontrolliert werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, ihren Arzt unverzüglich über alle Symptome in Kenntnis zu setzen, die auf einen Infekt hindeuten, wie z.B. Fieber, Halsschmerzen und grippeartige Symptome. Eine Deferipron-Behandlung sollte bei Patienten mit Neutropenie nicht eingeleitet werden. Das Risiko einer Agranulozytose und Neutropenie ist bei einem Ausgangswert der Neutrophilen (ANC) unter  $1,5 \times 10^9/l$  grösser.

### *Im Falle einer Neutropenie:*

Weisen Sie den Patienten an, umgehend Deferipron und alle anderen Arzneimittel abzusetzen, bei denen die Möglichkeit besteht, eine arzneimittelbedingte Neutropenie zu entwickeln. Der Patient sollte angewiesen werden, den Kontakt mit anderen Personen einzuschränken, um das Infektionsrisiko zu reduzieren. Sofort bei Diagnosestellung sollten Blutstatus und Differentialblutbild gemacht und die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl bestimmt werden; diese Kontrollen sind täglich zu wiederholen. Es wird empfohlen, nach Normalisierung der Neutrophilenzahl drei Wochen lang jede Woche den Blutstatus, das Differentialblutbild sowie die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl zu kontrollieren, um sicherzustellen, dass sich der Patient vollständig erholt. Sollten gleichzeitig mit der Neutropenie Anzeichen für einen Infekt auftreten, sind die entsprechenden Kulturen und diagnostischen Verfahren durchzuführen und eine entsprechende Antibiotikabehandlung einzuleiten.

### *Im Falle einer schweren Neutropenie oder Agranulozytose:*

Befolgen Sie die obigen Richtlinien und leiten Sie am selben Tag, an dem das Ereignis festgestellt wird, eine geeignete Behandlung ein, z.B. mit Granulozytenwachstumsfaktoren. Setzen Sie die Gabe täglich solange fort, bis sich die Neutrophilenzahl normalisiert hat. Sorgen Sie für eine Isolierung des Patienten und weisen Sie den Patienten, falls klinisch indiziert, ins Krankenhaus ein. Es liegen nur beschränkte Daten über eine Wiederaufnahme der Behandlung vor; daher wird bei Neutropenie eine Wiederaufnahme der Behandlung nicht empfohlen. Im Falle einer Agranulozytose ist eine Behandlungswiederaufnahme kontraindiziert.

### Kanzerogenität/Mutagenität/Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit

Angesichts der genotoxischen Ergebnisse aus präklinischen Prüfungen kann ein kanzerogenes Potential von Deferipron nicht ausgeschlossen werden (siehe „Präklinische Daten“). Mögliche Auswirkungen von

Deferipron auf die Fruchtbarkeit wurden an Tieren nicht untersucht.

#### Serumferritinspiegel/Zn<sup>2+</sup>-Plasmaspiegel

Es wird empfohlen, den Serumferritinspiegel oder andere Indikatoren (wie Lebereisen, Gesamtkörpereisen) alle zwei bis drei Monate zu kontrollieren, um die Wirksamkeit der Chelationstherapie zu überprüfen. Wenn die Serum-Ferritinwerte unter 500 µg/l absinken, sollte die Deferiprontherapie unterbrochen werden.

Eine Überwachung des Zn<sup>2+</sup>-Plasmaspiegels und gegebenenfalls eine Substitution von Zn<sup>2+</sup> werden empfohlen.

#### HIV-positive und andere immunsupprimierte Patienten

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Deferipron bei HIV-positiven oder andersweitig immunkompromittierten Patienten vor. Da Deferipron zu Neutropenie und Agranulozytose führen kann, sollte eine Therapie bei immunsupprimierten Patienten nur dann begonnen werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken überwiegt.

#### Frauen in gebärfähigem Alter

Siehe "Kontraindikationen".

Eine Anwendung ist nur gestattet, wenn sichere empfängnisverhütende Massnahmen ergriffen werden und die Patientin vom Arzt sowohl über die Wichtigkeit der Empfängnisverhütung als auch über die Risiken bei Nichtbeachtung aufgeklärt wird.

#### Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Leberfibrose

Da Deferipron hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ein erhöhtes Komplikationsrisiko bestehen. Da Deferipron in der Leber metabolisiert wird, muss ebenfalls bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen Vorsicht geboten werden. Bei diesen Patienten sollten die Nieren- und Leberfunktion während der Behandlung mit Deferipron überwacht werden. Bei einer anhaltenden Erhöhung der Leberenzymwerte soll eine Unterbrechung der Deferipron-Therapie erwogen werden.

Es wurde über Leberfibrose bei Thalassämie-Patienten mit Eisenüberladung und/oder Hepatitis C berichtet. Bei Patienten mit Hepatitis C ist besonders sorgfältig auf eine optimale Eisenchelatbildung zu achten. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige Überwachung der Leberhistologie empfohlen.

#### Herzfunktion

Es liegen keine ausreichenden Erkenntnisse über die Wirkung von Deferipron auf die Herzfunktion vor.

#### Verfärbung des Urins

Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass sich ihr Urin aufgrund des Ausscheidens des Eisen-Deferipron-Komplexes rötlichbraun verfärben kann.

#### **Interaktionen**

Antazida auf Aluminiumbasis und Sucralfat sollten nicht gleichzeitig mit Deferipron eingenommen werden. Aufgrund der berichteten Wechselwirkungen zwischen Deferoxamin und Vitamin C soll Deferipron nicht zusammen mit Vitamin C eingenommen werden.

#### **Schwangerschaft/Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Deferipron bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe „Präklinische Daten“). Das potentielle Risiko für Menschen ist unbekannt. Unter diesen Umständen darf Deferipron nicht bei Schwangeren verabreicht werden (siehe „Kontraindikationen“ und „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

### *Stillzeit*

Es ist nicht bekannt, ob Deferipron in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Pränatale und postnatale Reproduktionsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt. Deferipron darf nicht von stillenden Müttern eingenommen werden. Ist eine Therapie unvermeidlich muss abgestillt werden.

### **Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen**

Studien über die Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, wurden nicht durchgeführt.

Es liegen keine Hinweise vor, dass Deferipron die Verkehrstüchtigkeit oder die Sicherheit beim Bedienen von Maschinen beeinträchtigt.

### **Unerwünschte Wirkungen**

Die schwerste Nebenwirkung, über die in klinischen Untersuchungen mit Deferipron berichtet wurde, ist die Agranulozytose (Neutrophile  $<0,5 \times 10^9/l$ ) mit einer Häufigkeit von 1,1% (0,6 Fälle pro 100 Patientenbehandlungsjahre). Die Häufigkeit einer Neutropenie (Neutrophile  $<1,5 \times 10^9/l$ ) beträgt 4,9% (2,5 Fälle pro 100 Patientenjahre).

Weiterhin wurden infolge der Deferipron-Therapie Fälle von meist leichter und vorübergehender Diarrhöe bekannt. Nebenwirkungen im Magendarmbereich treten zu Beginn der Therapie häufiger auf und gehen bei den meisten Patienten schon nach wenigen Wochen von alleine zurück, ohne dass die Behandlung abgesetzt werden muss. Bei einigen Patienten kann es ratsam sein, die Deferipron-Dosis zu reduzieren und sie danach wieder auf die anfängliche Dosis einzustellen.

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.

Unter der Behandlung mit Deferipron kam es zu erhöhten Leberenzymwerten. Bei den meisten Patienten war der Anstieg asymptomatisch und vorübergehend und kehrte zu den Ausgangswerten zurück, ohne dass die Deferipron-Dosis hätte abgesetzt oder verringert werden müssen (siehe auch unter "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen").

Bei einigen Patienten wurde ein Fortschreiten der Fibrose, mit Zunahme der Eisenüberladung, oder Hepatitis C beobachtet.

Bei einigen Patienten wurden unter Deferipron niedrige Zink-Plasmaspiegel beobachtet, die sich unter oraler Zinksubstitution normalisierten.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: „sehr häufig“ ( $\geq 1/10$ ), „häufig“ ( $< 1/10, \geq 1/100$ ), „gelegentlich“ ( $< 1/100, \geq 1/1000$ ), „selten“ ( $< 1/1000, \geq 1/10'000$ ), „sehr selten“ ( $< 1/10'000$ ), „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

#### *Blut- und Lymphsystem*

Häufig: Neutropenie, Agranulozytose.

#### *Immunsystem*

Nicht bekannt: Überempfindlichkeitsreaktionen

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Häufig: Appetitzunahme.

#### *Nervensystem*

Häufig: Kopfschmerzen.

#### *Gastrointestinale Störungen*

Sehr häufig: Übelkeit (15,9%), Erbrechen (13,3%), Bauchschmerzen (14,1%).

Häufig: Durchfall.

#### *Leber und Galle*

Häufig: erhöhte Leberenzyme.

#### *Haut*

Nicht bekannt: Ausschlag, Urtikaria.

#### *Muskelskelettsystem*

Häufig: Arthralgie.

*Niere und Harnwege*

Sehr häufig: Chromaturie (53,8%).

*Allgemeine Störungen*

Häufig: Müdigkeit.

## **Überdosierung**

Fälle einer akuten Überdosierung wurden bisher nicht beobachtet. Bei Patienten, die mehrere Jahre mit einer Dosis behandelt wurden, die 2,5-fach über der maximal empfohlenen Dosis lag, traten neurologische Störungen auf (cerebelläre Symptome, Diplopie, lateraler Nystagmus, herabgesetzte Psychomotorik, Handbewegungen und axialer Hypotonus). Nach Absetzen von Ferriprox<sup>®</sup> bildeten sich die neurologischen Störungen schrittweise zurück.

## **Eigenschaften/Wirkungen**

ATC-Code: V03AC02

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

Klinische Untersuchungen haben gezeigt, dass Deferipron die Eisenausscheidung fördert und den Anstieg der Eisenakkumulation - wie anhand von Serumferritin nachgewiesen - bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten verhindern kann. Jedoch kann die Chelationstherapie nicht unbedingt vor Eisenbedingter Organschädigung schützen.

Deferipron wurde an 247 Patienten in zwei Phase-III-Prüfungen und einem "Compassionate use"-Programm untersucht. In den Prüfungen wurde Serumferritin als primäres Wirksamkeitskriterium gewählt. In einer zweijährigen Studie wurde Deferipron mit Deferoxamin verglichen. Die mittleren Serumferritinspiegel waren in den zwei Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich, jedoch schienen die mittleren hepatischen Eisenkonzentrationen bei Patienten unter Deferipron stärker zuzunehmen als bei Patienten unter Deferoxamin. Deferipron könnte daher in der empfohlenen Dosierung weniger wirksam als Deferoxamin sein. Bei der anderen Studie handelte es sich um eine unterstützende, offene Nicht-Vergleichsstudie. In dieser Studie veränderten sich bei den Patienten die Serumferritinspiegel nicht im Vergleich zu den Spiegeln vor der Untersuchung. Primärer Parameter war die Inzidenz der Agranulozytose (Häufigkeit 1,2%).

## **Pharmakokinetik**

### *Absorption*

Deferipron wird schnell aus dem oberen Magen-Darmtrakt resorbiert. Serumkonzentrationspeaks traten 45 bis 60 Minuten nach einer Einzeldosis bei nüchternen Patienten auf. Dieser Zeitraum kann sich bei Patienten, die gegessen haben, auf 2 Stunden erhöhen.

Nach einer Dosis von 25 mg/kg wurden bei Patienten, die gegessen hatten, niedrigere Serumkonzentrationspeaks (85 µmol/l) als bei nüchternen Patienten (126 µmol/l) gemessen, obwohl es bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr zu keiner Abnahme der resorbierten Substanzmenge kam.

### *Metabolismus*

Deferipron wird in erster Linie zu einem Glucuronidkonjugat metabolisiert. Dieser Metabolit weist aufgrund der Inaktivierung der 3-Hydroxy-Gruppe von Deferipron keinerlei eisenbindende Fähigkeiten auf. Die höchsten Serumkonzentrationen des Glucuronids treten 2-3 Stunden nach Gabe von Deferipron auf.

### *Elimination*

Beim Menschen wird Deferipron hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. 75% bis 90% der eingenommenen Dosis werden innerhalb der ersten 24 Stunden als freies Deferipron, als Deferipronglucuronid und als Eisen-Deferipronkomplex im Urin wieder gefunden. Die über den Stuhl ausgeschiedene Menge variiert. Bei den meisten Patienten beträgt die Eliminationshalbwertszeit 2 bis 3 Stunden.

### *Kinetik in besonderen klinischen Situationen*

Es liegen hierzu noch keine kinetischen Untersuchungen mit Ferriprox<sup>®</sup> vor.

## **Präklinische Daten**

### *Akute und chronische Toxizität*

In präklinischen Studien an Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen traten am häufigsten 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 des Thymus, des lymphoiden Gewebes und der Testes sowie eine Hypertrophie der Nebennieren festgestellt.

### *Genotoxizität und Kanzerogenität*

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. Dabei zeigte Deferipron keine direkten mutagenen Eigenschaften; allerdings sind bei In-Vitro-Versuchen ebenso wie bei lebenden Tieren sehr wohl klastogene Merkmale in Erscheinung getreten.

### *Reproduktionsstoxizität*

In Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen ohne Eisenüberladung erwies sich Deferipron selbst bei niedriger Dosis von maximal 25 mg/kg/Tag als teratogen und embryotoxisch. Pränatale und postnatale Reproduktionsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt.

## **Sonstige Hinweise**

### *Inkompatibilitäten*

Keine bekannt.

### *Haltbarkeit*

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit "EXP" bezeichneten Datum verwendet werden.

### *Lagerungshinweise*

Für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Nicht über 30°C lagern.

## **Zulassungsnummer**

55679 (Swissmedic)

## **Packungen**

Ferriprox® Filmtabletten: 100 [B]

## **Zulassungsinhaberin**

Nordic Pharma GmbH, Zürich

## **Stand der Information**

Mai 2014