

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Deferipron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette

Weiß bis cremefarbige, ovale Filmtablette mit glänzender Oberfläche. Die Tablette ist 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm groß und mit einer Bruchkerbe versehen. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Die Monotherapie mit Deferipron Lipomed ist zur Therapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist.

Deferipron Lipomed in Kombination mit einem anderen Chelatbildner (siehe Abschnitt 4.4) ist bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine Monotherapie mit einem Eisenchelatabbildner 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, Art und Dauer 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 Dosierung pro kg Körpergewicht sollte auf eine halbe Tablette genau berechnet werden. Siehe unten stehende Tabellen für empfohlene Dosis entsprechend dem Körpergewicht in 10 kg-Schritten.

Um eine Dosis von ca. 75 mg/kg/Tag zu erhalten, ist die in den folgenden Tabellen für das jeweilige Körpergewicht des Patienten empfohlene Anzahl Tabletten einzunehmen. Beispiele für das Körpergewicht sind in 10 kg-Schritten aufgeführt.

### ***Dosierungstabelle für Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten***

<b>Körpergewicht (kg)</b>	<b>Tagesgesamtdosis (mg)</b>	<b>Einzeldosis in mg (3 x täglich)</b>	<b>Anzahl der Tabletten (3 x täglich)</b>
20	1 500	500	1,0
30	2 250	750	1,5
40	3 000	1 000	2,0
50	3 750	1 250	2,5
60	4 500	1 500	3,0
70	5 250	1 750	3,5
80	6 000	2 000	4,0
90	6 750	2 250	4,5

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 Deferipron Lipomed bewirkte Senkung der Eisenmenge im Körper hängt direkt von der Dosis und vom Ausmaß der Eisenüberladung ab. Nach Beginn der Behandlung mit Deferipron Lipomed 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 die Ferritinwerte im Serum unter 500 µg/l fallen.

### ***Dosisanpassungen bei Anwendung mit anderen Eisenchelatbildnern***

Im Falle von Patienten, bei denen eine Monotherapie ungeeignet ist, kann Deferipron Lipomed 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 Deferipron Lipomed 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 Ferritin im Serum unter 500 µg/l fällt, da das Risiko der Entfernung von zu viel Eisen besteht (siehe Abschnitt 4.4).

### ***Spezielle Patientenpopulationen***

#### ***Niereninsuffizienz***

Bei Patienten mit leichter, moderater oder schwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Deferipron Lipomed 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 Deferipron Lipomed 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 Deferipron 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 Bluttransfusions-Intervallen nach 12 Monaten der Deferipron-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 Deferipron 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 x 10<sup>9</sup>/l und > 0,5 x 10<sup>9</sup>/l)

Weisen Sie den Patienten an, Deferipron und alle anderen Arzneimittel, die potenzielle Verursacher von Neutropenie sind, unverzüglich 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. Sollten zeitgleich zur Neutropenie Anzeichen einer Infektion auftreten, sind die entsprechenden Kulturen und Diagnoseverfahren durchzuführen. Außerdem ist ein geeignetes Therapieregime zu implementieren.

### Agranulozytose (ANZ < 0,5 x 10<sup>9</sup>/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 allerdings nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

### Zn<sup>2+</sup>-Spiegel

Es wird empfohlen, den Zn<sup>2+</sup>-Plasmaspiegel zu beobachten und bei zu niedrigen Werten eine Substitutionstherapie durchzuführen.

### 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 Standard Dosen 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 das Ferritin im Serum unter 500 µg/l fällt. Zu der kombinierten Anwendung von Deferipron und Deferasirox liegen nur begrenzte Daten vor, und eine solche Kombination sollte nur mit Vorsicht in Betracht gezogen werden.

## Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Aufgrund des unbekannten Mechanismus der durch Deferipron induzierten Neutropenie dürfen Patienten keinerlei Arzneimittel einnehmen, die zu Neutropenie oder Agranulozytose führen 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 Potentials von Deferipron (siehe Abschnitt 5.3) wird Frauen im gebärfähigen Alter empfohlen, während der Behandlung mit Deferipron Lipomed 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 Deferipron Lipomed 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. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität nachgewiesen (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 ausgeschieden wird. 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**

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **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  $0,5 \times 10^9/l$ . Diese Nebenwirkung trat bei ca. 1 % der Patienten auf. Weniger schwere Neutropenie-Episoden wurden bei ca. 5 % der Patienten gemeldet.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Häufigkeit nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Agranulozytose Neutropenie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen Übelkeit Bauchschmerzen	Diarrhö	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			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  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) 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 zeigen, 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 zum 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  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) 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 Diarrhö bekannt. Nebenwirkungen im Magendarmbereich 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 zerebelläre 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 4.4 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 Deferipron sowie 244 Patientenjahre der Kombinationstherapie mit Deferipron 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).

### Kinder und Jugendliche

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 Diarrhö 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem 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 zerebelläre 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 zweizähniger Ligand, der sich im molaren Verhältnis von 3:1 an Eisen bindet.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass Deferipron die Eisenausscheidung fördert und eine Dosis von 25 mg/kg dreimal täglich 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 Deferipron mit Deferoxamin (Anwendung beider Chelatbildner am gleichen Tag, entweder gleichzeitig oder nacheinander, also z. B. Deferipron tagsüber und Deferoxamin nachts) eine stärkere Eisenausscheidung bewirkt als jeweils ein Arzneimittel allein. Die Dosierung von Deferipron 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 Unbedenklichkeit

Die Studien LA16-0102, LA-01 und LA08-9701 verglichen die Wirksamkeit von Deferipron und Deferoxamin zur Senkung des Serumferritins bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten. Deferipron 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 Auswurfraction (LVEF)) dokumentiert.

Studie LA16-0102 verglich die Wirksamkeit von Deferipron 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 Deferipron (Durchschnittsdosis 92 mg/kg/Tag, n=29) umgestellt. Während der 12-monatigen Studiendauer erwies sich Deferipron in Bezug auf die Reduzierung der kardialen Eisenüberladung gegenüber Deferoxamin überlegen. Bei Patienten, die mit Deferipron 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 Deferipron-Gruppe um  $3,07 \pm 3,58$  absolute Einheiten (%) erhöht, und um  $0,32 \pm 3,38$  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 Deferipron (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 Deferipron 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 Deferipron behandelten Patienten auf. Diese Patienten hatten bei der ersten Untersuchung keine Herzkrankheit ( $p=0,013$ ). Insgesamt zeigten sich bei den mit Deferipron 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 Studien und zeigen, dass bei den mit Deferipron 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 Deferipron 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 Deferipron (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 suprathérapeutischer (50 mg/kg) oraler Einzeldosen von Deferipron auf die Länge des kardialen QT-Intervalls bei gesunden Probanden zu bewerten. Die maximale Differenz zwischen den nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelten Mittelwerten der therapeutischen Dosis und des Placebos betrug 3,01 ms (einseitige obere 95%-Vertrauensgrenze: 5,01 ms); zwischen den nach der Methode der kleinsten Quadrate ermittelten Mittelwerten der suprathérapeutischen Dosis und des Placebos betrug die Differenz 5,23 ms (einseitige obere 95%-Vertrauensgrenze: 7,19 ms). Daraus wurde geschlossen, dass Deferipron keine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls bewirkt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Deferipron wird schnell aus dem oberen Magendarmtrakt resorbiert. Serumspitzenkonzentrationen treten 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 Halbwertszeit 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 Deferipron (33 mg/kg) bewertet. Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt, basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR): gesunde Teilnehmer (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), leichte Niereninsuffizienz (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderate Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und schwere Niereninsuffizienz (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Die systemische Exposition gegenüber Deferipron und seinem Metabolit Deferipron 3-O-Glucuronid wurde nach den pharmakokinetischen (PK)-Parametern maximale Konzentration (C<sub>max</sub>) und Fläche unter der Kurve (AUC) bewertet.

Unabhängig von dem Ausmaß der Niereninsuffizienz wurde der Großteil der Deferipron-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 Deferipron-Dosierungsschemas erforderlich. Die Sicherheit und Pharmakokinetik von Deferipron 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 Deferipron (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 Deferipron-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 Deferipron Lipomed 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 Östruszyklus 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**

#### Tablettenkern

Hypromellose  
Croscarmellose-Natrium  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Mikrokristalline Cellulose  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Macrogol 6000  
Titandioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

5 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25° C lagern.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Aluminium/PVC-PVDC-Blisterpackungen in Umkartons mit 100 Filmtabletten.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Straße 2  
79576 Weil am Rhein  
Deutschland  
Tel.: +49 7621 1693 472  
Fax: +49 7621 1693 474  
E-Mail: lipomed@lipomed.com

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/18/1310/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der ersten Zulassung: 20. September 2018

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

**10. STAND DER INFORMATION**

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

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE  
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER  
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE  
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES  
ARZNEIMITTELS**



**A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Straße 2  
79576 Weil am Rhein  
DEUTSCHLAND

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
  - jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).
- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Deferipron Lipomed in Verkehr gebracht wird, alle Patienten/Betreuer, die Deferipron Lipomed voraussichtlich anwenden, eine Patientenkarte als Bestandteil der Umverpackung erhalten.

Die Patientenkarte sollte die folgenden grundlegenden Informationen enthalten (der vollständige Text ist Anhang IIIA der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu entnehmen):

- Patienten sollten besonders auf die Bedeutung einer regelmäßigen Überwachung der Neutrophilenzahl während der Behandlung mit Deferipron Lipomed aufmerksam gemacht werden;
- Patienten sollten besonders auf die Bedeutung jeglicher Infektionssymptome während der Einnahme von Deferipron Lipomed aufmerksam gemacht werden;
- Frauen im gebärfähigen Alter sollten davor gewarnt werden, schwanger zu werden, da Deferipron schwere Schädigungen des ungeborenen Kindes verursachen kann.

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG****UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten  
Deferipron

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jede Filmtablette enthält 500 mg Deferipron.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE****4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

100 Filmtabletten

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH****8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nicht über 25 °C lagern.

<b>10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN</b>
---

<b>11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
---

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Straße 2  
79576 Weil am Rhein  
Deutschland  
Tel.: +49 7621 1693 472  
Fax: +49 7621 1693 474  
lipomed@lipomed.com

<b>12. ZULASSUNGSNUMMER(N)</b>
--------------------------------

EU/1/18/1310/001

<b>13. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
-------------------------------

Ch.-B.

<b>14. VERKAUFSABGRENZUNG</b>
-------------------------------

<b>15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH</b>
--------------------------------------

<b>16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT</b>
--------------------------------------

Deferipron Lipomed 500 mg

<b>17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE</b>
---

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

<b>18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT</b>
---

PC  
SN  
NN

<b>MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN</b>
--

<b>BLISTERPACKUNG</b>
-----------------------

<b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b>
---

Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten  
Deferipron

<b>2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS</b>
--

Lipomed GmbH

<b>3. VERFALLDATUM</b>
------------------------

verwendbar bis

<b>4. CHARGENBEZEICHNUNG</b>
------------------------------

Ch.-B.

<b>5. WEITERE ANGABEN</b>
---------------------------

## PATIENTENKARTE

<p>((Vorderseite))</p> <p><b>PATIENTENKARTE</b></p> <p><b>Wichtige Sicherheitshinweise für Patienten, die Deferipron Lipomed einnehmen</b></p> <p>Verschreibender Arzt: _____</p> <p>Tel.: _____</p>	<p>((Rückseite))</p> <p><b>Schwangerschaft, Fertilität, Stillzeit</b></p> <p>Nehmen Sie Deferipron Lipomed nicht ein, wenn Sie schwanger sind, versuchen, schwanger zu werden, oder stillen. Deferipron Lipomed kann schwere Schädigungen des ungeborenen Kindes verursachen. Wenn Sie schwanger sind oder stillen während der Behandlung mit Deferipron Lipomed, informieren Sie Ihren Arzt und holen Sie unverzüglich medizinischen Rat ein.</p> <p>Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Deferipron Lipomed und 6 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Männern wird empfohlen, während der Behandlung und 3 Monate nach der letzten Dosis eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Fragen Sie Ihren Arzt nach der für Sie am besten geeigneten Methode.</p>
<p>((Innenseite 1))</p> <p><b>Untersuchung Ihres weißen Blutbildes unter Deferipron Lipomed</b></p> <p>Es besteht die geringe Wahrscheinlichkeit, dass Sie unter der Einnahme von Deferipron Lipomed eine Agranulozytose entwickeln (sehr niedrige Anzahl weißer Blutzellen), was zu einer schweren Infektion führen kann. Obgleich Agranulozytose nur bei 1 bis 2 von 100 Patienten auftritt, ist es wichtig, dass Ihr Blut regelmäßig untersucht wird.</p>	<p>((Innenseite 2))</p> <p><b>Stellen Sie folgendes sicher:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lassen Sie Ihr Blut im ersten Jahr der Behandlung mit Deferipron einmal wöchentlich und danach in den von Ihrem Arzt empfohlenen Abständen untersuchen.</li> <li>2. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome verspüren. Ihre Anzahl weißer Blutkörperchen muss innerhalb von 24 Stunden überprüft werden, um eine potenzielle Agranulozytose festzustellen.</li> </ol>



## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten**

Deferipron

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde nur Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Krankheitssymptome haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen erfahren, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- In der Faltschachtel finden Sie eine Patientenkarte. Lesen Sie sie aufmerksam durch und füllen Sie sie vollständig aus. Sie sollten diese Karte immer bei sich tragen. Geben Sie diese Karte Ihrem Arzt, wenn Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome verspüren.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

1. Was ist Deferipron Lipomed und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Deferipron Lipomed beachten?
3. Wie ist Deferipron Lipomed einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Deferipron Lipomed aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### **1. Was ist Deferipron Lipomed und wofür wird es angewendet?**

Deferipron Lipomed enthält den Wirkstoff Deferipron. Deferipron Lipomed ist ein Eisenchelatbildner, also ein Arzneimittel, das überschüssiges Eisen aus dem Körper entfernt.

Deferipron Lipomed ist zur Behandlung der Eisenüberladung infolge häufiger Bluttransfusionen bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder inadäquat ist.

#### **2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Deferipron Lipomed beachten?**

**Deferipron Lipomed darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Deferipron oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind;
- wenn in Ihrer Krankengeschichte wiederholte Episoden einer Neutropenie (niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Neutrophile)) aufgetreten sind;
- wenn in Ihrer Krankengeschichte Fälle von Agranulozytose (sehr niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Neutrophile)) aufgetreten sind;
- wenn Sie zurzeit Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie oder Agranulozytose auslösen (siehe Abschnitt „Einnahme von Deferipron Lipomed zusammen mit anderen Arzneimitteln“);
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei Einnahme von Deferipron Lipomed auftreten kann, sind sehr niedrige Werte an weißen Blutkörperchen (Neutrophile). Ein solcher Zustand, der als schwere Neutropenie oder Agranulozytose bekannt ist, ist bei 1 bis 2 von 100 Personen, die Deferipron Lipomed in klinischen Studien eingenommen haben, aufgetreten. Da die weißen Blutkörperchen zur Infektionsabwehr beitragen, besteht bei niedrigen Neutrophilenwerten die Gefahr schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlicher Infektionen. Zur Überwachung im Hinblick auf eine Neutropenie wird Ihr Arzt Sie während Ihrer Behandlung mit Deferipron Lipomed in regelmäßigen Abständen, unter Umständen wöchentlich, zur Blutuntersuchung einbestellen (zur Überprüfung der Anzahl weißer Blutkörperchen). Es ist sehr wichtig, dass Sie alle diese Termine einhalten. Bitte beachten Sie die Patientenkarte in der Faltschachtel. Suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf, wenn Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome verspüren. Ihre Anzahl weißer Blutkörperchen muss innerhalb von 24 Stunden überprüft werden, um eine potenzielle Agranulozytose festzustellen.

Wenn Sie HIV-positiv sind oder Ihre Nieren- oder Leberfunktion stark beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt möglicherweise zusätzliche Tests empfehlen.

Ihr Arzt wird Sie ebenfalls zu Untersuchungen zur Kontrolle Ihres Körpereisenspiegels zu sich bitten. Außerdem müssen Sie sich möglicherweise Leberbiopsien unterziehen.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Deferipron Lipomed einnehmen.

### **Einnahme von Deferipron Lipomed zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Nehmen Sie keine Arzneimittel ein, von denen bekannt ist, dass sie Neutropenie oder Agranulozytose auslösen (siehe Abschnitt „Deferipron Lipomed darf nicht eingenommen werden“). Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben oder einnehmen/anwenden könnten, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Nehmen Sie während der Behandlung mit Deferipron Lipomed nicht gleichzeitig auch aluminiumhaltige Antazida ein.

Fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, ehe Sie Vitamin C zusammen mit Deferipron Lipomed einnehmen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Wenn Deferipron Lipomed von schwangeren Frauen angewendet wird, kann es das ungeborene Kind schädigen. Deferipron Lipomed darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei den, dies ist eindeutig erforderlich. Wenn Sie schwanger sind oder während der Behandlung mit Deferipron Lipomed schwanger werden, holen Sie unverzüglich ärztlichen Rat ein.

Sowohl weiblichen als auch männlichen Patienten wird empfohlen, bei ihrer sexuellen Aktivität besondere Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen, sofern eine Schwangerschaft möglich ist. Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Deferipron Lipomed und 6 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Männern wird empfohlen, während der Behandlung und 3 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden. Dies sollte mit dem Arzt besprochen werden.

Wenn Sie stillen, dürfen Sie Deferipron Lipomed nicht einnehmen. Bitte beachten Sie die Patientenkarte in der Faltschachtel.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **Deferipron Lipomed enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Deferipron Lipomed einzunehmen?**

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die Dosis Deferipron Lipomed, die Sie einnehmen müssen, hängt von Ihrem Gewicht ab. Die übliche Dosis ist 25 mg/kg dreimal täglich, d. h. die Gesamttagesdosis liegt bei 75 mg/kg. Die Gesamtdosis sollte 100 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Nehmen Sie Ihre erste Dosis morgens ein. Nehmen Sie Ihre zweite Dosis mittags ein. Nehmen Sie Ihre dritte Dosis abends ein. Deferipron Lipomed kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden; möglicherweise fällt es Ihnen leichter, an die Einnahme von Deferipron Lipomed zu denken, wenn Sie es zu den Mahlzeiten einnehmen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Deferipron Lipomed eingenommen haben, als Sie sollten**

Es gibt keine Berichte einer akuten Überdosis von Deferipron Lipomed. Falls Sie versehentlich mehr als die verschriebene Dosis eingenommen haben, sollten Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Deferipron Lipomed vergessen haben**

Am besten wirkt Deferipron Lipomed, wenn Sie keine Dosis vergessen. Sollten Sie einmal die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie das Arzneimittel bitte, sobald Sie daran denken, und wenden Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit an. Sollten Sie mehr als eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie nicht eine doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern gehen Sie nach dem gewohnten Schema vor. Ändern Sie Ihre Tagesdosis bitte nicht, bevor Sie nicht zuerst Ihren Arzt gefragt haben.

### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigste schwere Nebenwirkung von Deferipron Lipomed ist eine sehr niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutrophile). Dieser Zustand, der als schwerwiegende Neutropenie oder Agranulozytose bezeichnet wird, ist bei 1 bis 2 von 100 Behandelten aufgetreten, die Deferipron im Rahmen klinischer Studien angewendet haben. Eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen kann mit einer schweren und möglicherweise lebensbedrohlichen Infektion verbunden sein. Melden Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome bitte unverzüglich Ihrem Arzt.

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- rötliche/braune Verfärbung des Urins.

Falls Deferipron Lipomed bei Ihnen Übelkeit oder Erbrechen auslöst, kann eine mit der Einnahme zeitgleiche Nahrungsaufnahme Abhilfe schaffen. Verfärbter Urin ist eine sehr häufige, jedoch harmlose Nebenwirkung.

#### **Häufige Nebenwirkungen** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Agranulozytose und Neutropenie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall

- Erhöhte Leberenzymwerte
- Erschöpfung
- Appetitzunahme

**Nicht bekannt** (Häufigkeit kann auf der Basis der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag oder Nesselsucht

Die Beschwerden bei Gelenkschmerzen und -schwellungen reichten von leichten Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken bis hin zu schwerer Invalidität. Bei den meisten Patienten klangen die Schmerzen ab, ohne dass die Deferipron-Behandlung abgebrochen werden musste.

### **Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern**

Nach der Markteinführung sind bei Kindern, denen mehrere Jahre auf freiwilliger Basis mehr als das Doppelte der empfohlenen Höchstdosis von 100 mg/kg/Tag verschrieben worden war, neurologische Störungen (beispielsweise Zittern, Gehstörungen, Sehstörungen, unwillkürliche Muskelkontraktionen, Bewegungskordinationsstörungen) beobachtet worden. Gleiches wurde auch bei der Behandlung von Kindern mit Standard Dosen von Deferipron beobachtet. Diese Symptome klangen nach Absetzen von Deferipron Lipomed ab.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Deferipron Lipomed aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Nicht über 25° C lagern.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Deferipron Lipomed enthält**

Der Wirkstoff ist Deferipron. Jede Filmtablette enthält 500 mg Deferipron.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Hypromellose, Croscarmellose-Natrium (siehe Abschnitt 2 „Deferipron Lipomed enthält Natrium“), hochdisperses Siliciumdioxid, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 6 000, Titandioxid.

**Wie Deferipron Lipomed aussieht und Inhalt der Packung**

Deferipron Lipomed 500 mg Filmtabletten sind weiße bis cremefarbige, ovale Filmtabletten mit glänzender Oberfläche. Die Tabletten sind mit einer Bruchkerbe versehen und können durch Auseinanderbrechen halbiert werden. Deferipron Lipomed ist in Blisterpackungen erhältlich. Jede Packung enthält 100 Filmtabletten.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Straße 2  
79576 Weil am Rhein  
Deutschland  
Tel.: +49 7621 1693 472  
Fax: +49 7621 1693 474  
E-Mail: lipomed@lipomed.com

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .**

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