1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten
Ferriprox 1 000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Elk tablet bevat 500 mg deferipron.

Ferriprox 1 000 mg filmomhulde tabletten

Elk tablet bevat 1 000 mg deferipron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tablet met aan één zijde het opschrift “APO” breukstreep “500” en zonder opschrift aan de andere zijde. De tablet heeft een afmeting van 7,1 mm × 17,5 mm × 6,8 mm en een breukstreep. De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften.

Ferriprox 1 000 mg filmomhulde tabletten

Witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tablet met aan één zijde het opschrift “APO” breukstreep “1000” en zonder opschrift aan de andere zijde. De tablet heeft een afmeting van 7,9 mm × 19,1 mm × 7 mm en een breukstreep. De tablet kan worden verdeeld in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Monotherapie met Ferriprox is geïndiceerd voor het behandelen van ijzerstapeling bij patiënten met thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd wordt of inadequaat is.

Ferriprox in combinatie met een andere chelator (zie rubriek 4.4) is geïndiceerd voor het behandelen van patiënten met thalassemie major wanneer monotherapie met een bepaalde ijzerchelator niet effectief is of wanneer de preventie of behandeling van levensbedreigende gevolgen van ijzerstapeling (hoofdzakelijk ijzerstapeling in het hart) snel of intensief ingrijpen rechtvaardigt (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met deferipron moet worden gestart en onderhouden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met thalassemie.

Dosering

Deferipron wordt gewoonlijk oraal gegeven als 25 mg/kg lichaamsgewicht, drie keer per dag voor een totale dagelijkse dosis van 75 mg/kg lichaamsgewicht. De dosering per kilogram lichaamsgewicht moet worden berekend tot op de halve tablet nauwkeurig. Zie onderstaande tabellen voor de aanbevolen dosis voor lichaamsgewicht in stappen van 10 kg.

Gebruik om een dosering van circa 75 mg/kg/dag te verkrijgen het aantal tabletten dat in de volgende tabellen voor het lichaamsgewicht van de patiënten wordt voorgesteld. Het lichaamsgewicht wordt in stappen van 10 kg vermeld.

Tabel 1a: Dosistabel voor Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dagelijkse dosis (mg)	Dosis (mg, driemaal daags)	Aantal tabletten (driemaal daags)
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

Tabel 1b: Dosistabel voor Ferriprox 1 000 mg filmomhulde tabletten

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dagelijkse dosis (mg)	Aantal tabletten van 1 000 mg*		
		Ochtend	Middag	Avond
20	1 500	0,5	0,5	0,5
30	2 250	1,0	0,5	1,0
40	3 000	1,0	1,0	1,0
50	3 750	1,5	1,0	1,5
60	4 500	1,5	1,5	1,5
70	5 250	2,0	1,5	2,0
80	6 000	2,0	2,0	2,0
90	6 750	2,5	2,0	2,5

*aantal tabletten afgerond tot het dichtstbijzijnde halve tablet

Dagelijkse doses van in totaal meer dan 100 mg/kg lichaamsgewicht worden afgeraden wegens het mogelijk verhoogde risico van bijwerkingen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

Aanpassing van de dosis
Het effect van Ferriprox op het verlagen van het ijzergehalte in het lichaam wordt rechtstreeks beïnvloed door de dosis en de mate van ijzerstapeling. Na aanvang van de behandeling met Ferriprox verdient het aanbeveling de serumconcentratie ferritine of andere indicatoren van de ijzerstapeling in het lichaam iedere twee tot drie maanden te controleren, zodat de werkzaamheid van de chelatietherapie op lange termijn bij het onder controle houden van de ijzerstapeling in het lichaam geëvalueerd kan worden. Aanpassing van de dosis moet worden gebaseerd op de respons en therapeutische doelen van iedere patiënt (onderhoud of reductie van de ijzerbelasting in het lichaam). Onderbreking van de behandeling met deferipron moet worden overwogen als de ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 μg/l.

Aanpassing van dosis in combinatie met andere ijzerchelatoren
Bij patiënten voor wie monotherapie inadequaat is, kan in combinatie met deferoxamine de standaarddosis van 75 mg/kg/dag Ferriprox worden toegevoegd, maar de dosis mag niet hoger zijn dan 100 mg/kg/dag.

In het geval van hartfalen geïnduceerd door ijzer moet 75-100 mg/kg/dag Ferriprox aan de behandeling met deferoxamine worden toegevoegd. De productinformatie van deferoxamine moet worden geraadpleegd.

Gelijktijdig gebruik van ijzerchelatoren wordt niet aangeraden bij patiënten van wie de ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l vanwege het risico op overtollige ontijzering.

Nierfunctiestoornis
De dosering hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox voor patiënten met terminaal nierfalen zijn niet bekend.

Leverfunctiestoornis
De dosering hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet bekend.

Pediatrische patiënten
De beschikbare informatie over het gebruik van deferipron bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 10 jaar is beperkt. Geen informatie is beschikbaar over het gebruik van deferipron bij kinderen onder de 6 jaar.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Herhaalde voorvallen van neutropenie in de anamnese.
- Agranulocytose in de anamnese.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Wegens het onbekende mechanisme van door deferipron geïnduceerde neutropenie, mogen patiënten geen geneesmiddelen nemen die neutropenie kunnen veroorzaken of geneesmiddelen die tot agranulocytose kunnen leiden (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neutropenie/Agranulocytose

Aangetoond is dat deferipron neutropenie en agranulocytose veroorzaakt (zie rubriek 4.8 "Beschrijving van enkele bijwerkingen"). Het absolute aantal neutrofielen (ANC) van de patiënt dient in het eerste behandeljaar wekelijks gecontroleerd te worden. Indien gedurende het eerste behandeljaar de patiënt de behandeling met Ferriprox op geen enkel moment vanwege een verlaging van het absolute aantal neutrofielen hoefde te onderbreken, dan mag het frequentie-interval voor ANC-bepalingen verlengd worden overeenkomstig het bloedtransfusieschema van de patiënt (om de 2-4 weken) na het eerste jaar van de behandeling met deferipron.

Of al dan niet na 12 maanden van behandeling met Ferriprox overgestapt wordt van wekelijkse ANC-bepalingen naar bepalingen met de frequentie van het bloedtransfusieschema moet per patiënt bepaald worden. Daarvoor moet naar oordeel van de arts de patiënt kunnen begrijpen dat tijdens de behandeling risicobeperkende maatregelen gevolgd moeten worden (zie rubriek 4.4 hieronder).

In klinische onderzoeken is de wekelijkse bepaling van het aantal neutrofielen zeer effectief gebleken bij het vaststellen van gevallen van neutropenie en agranulocytose. De agranulocytose en neutropenie verdwenen over het algemeen als het gebruik van Ferriprox werd gestaakt, maar er zijn fatale gevallen van agranulocytose gemeld. Als de patiënt tijdens het gebruik van deferipron een infectie ontwikkelt, dient de behandeling met deferipron gestaakt te worden en moet direct een ANC-bepaling worden uitgevoerd. Het aantal neutrofielen moet dan vaker worden gecontroleerd.

Patiënten wordt geadviseerd om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen van symptomen die wijzen op infectie (bijvoorbeeld koorts, keelpijn of griepachtige symptomen). Het gebruik van deferipron moet onmiddellijk gestaakt worden als de patiënt een infectie heeft.

De voorgestelde behandeling van gevallen van neutropenie wordt hieronder aangegeven. Aanbevolen wordt een dergelijk behandelprotocol gereed te hebben alvorens de patiënt op deferipron te zetten.

De behandeling met deferipron dient niet te worden gestart als de patiënt neutropenie heeft. Het risico op agranulocytose en neutropenie is hoger als het ANC bij basislijn minder is dan $1,5x10^9$/l.

Bij neutropenie (ANC < $1,5x10^9$/l en > $0,5x10^9$/l):

Instrueer de patiënt het gebruik van deferipron en alle andere geneesmiddelen die tot neutropenie kunnen leiden onmiddellijk te staken. Adviseer de patiënt contact met anderen te beperken om de kans op infectie te verkleinen. Verricht onmiddellijk na de diagnose van neutropenie een volledig bloedbeeld, met een leukocytentelling, gecorrigeerd op de aanwezigheid van kernhoudende erytrocyten, een neutrofiele leukocytentelling, en een trombocytentelling, en herhaal dit dagelijks. Aanbevolen wordt na herstel van neutropenie gedurende drie achtereenvolgende weken wekelijks erytrocyten- en leukocytentellingen, neutrofiele leukocyten en trombocytentellingen te verrichten om er zeker van te zijn dat de patiënt volledig hersteld is. Bij aanwijzingen van infectie gelijktijdig met neutropenie, dienen de geëigende kweken en diagnostische procedures te worden verricht, en een geschikte therapie te worden ingesteld.

Bij agranulocytose (ANC < $0,5x10^9$/l):

Volg de bovenvermelde richtlijnen en dien de geëigende therapie toe, zoals granulocytenkolonie stimulerende factor, beginnend op de dag dat de diagnose is gesteld; dien de therapie dagelijks toe totdat de aandoening verdwijnt. Zorg voor beschermende afzondering en neem, indien klinisch geïndiceerd, de patiënt op in het ziekenhuis.

Beperkte informatie is beschikbaar over herhaald toedienen van een testdosis. Daarom is in het geval van neutropenie een testdosis niet aanbevolen. Bij agranulocytose is een testdosis gecontra-indiceerd.

Carcinogeniciteit/mutageniciteit

Gezien de resultaten voor genotoxiciteit kan een carcinogeen vermogen van deferipron niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

Plasma zink (Zn^{2+})-concentratie

Controle van de plasma Zn^{2+} waarde en suppletie in geval van tekort verdienen aanbeveling.

Humaan immunodeficiëntievirus (HIV)-positieve of andere immuungecompromitteerde patiënten

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van deferipron bij HIV-positieve of andere immuungecompromitteerde patiënten. Gezien het feit dat deferipron kan worden geassocieerd met neutropenie en agranulocytose, mag de behandeling van immuungecompromitteerde patiënten pas

worden ingesteld als de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Nier- of leverfunctiestoornissen en leverfibrose

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van deferipron bij patiënten met terminaal nierfalen of ernstige leverdisfunctie (zie rubriek 5.2). Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met terminaal nierfalen of met een ernstige leverfunctiestoornis. Gedurende de behandeling met deferipron moeten de lever- en nierfunctie bij deze patiëntenpopulaties worden gecontroleerd. Indien er een blijvende toename in de alanine-aminotransferase (ALT) is, dient onderbreking van de behandeling met deferipron te worden overwogen.

Bij thalassemiepatiënten bestaat er verband tussen leverfibrose en ijzerstapeling en/of hepatitis C. Grote voorzichtigheid is geboden om zeker te zijn dat de ijzerchelatie bij patiënten met hepatitis C optimaal is. Bij deze patiënten wordt zorgvuldige controle van de leverhistologie aanbevolen.

Verkleuring van de urine

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat hun urine een roodbruine verkleuring kan vertonen als gevolg van de uitscheiding van het ijzer-deferipronconplex.

Neurologische aandoeningen

Neurologische aandoeningen zijn waargenomen bij kinderen die gedurende enkele jaren behandeld zijn met meer dan 2,5 keer de maximaal aanbevolen dosis, maar zijn tevens waargenomen met de standaarddosis deferipron. Voorschrijvende artsen worden eraan herinnerd dat het gebruik van doses van meer dan 100 mg/kg/dag wordt afgeraden. Het gebruik van deferipron moet worden gestaakt indien neurologische aandoeningen worden waargenomen (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Combinatietherapie met andere ijzerchelatoren

Het gebruik van combinatietherapie moet op individuele basis worden overwogen. De respons op de therapie moet periodiek worden geëvalueerd en het optreden van bijwerkingen moet nauwgezet worden gevolgd. Fatale gevallen en levensbedreigende situaties (veroorzaakt door agranulocytose) zijn gerapporteerd voor deferipron in combinatie met deferoxamine. Combinatietherapie met deferoxamine wordt niet aangeraden wanneer monotherapie met een van beide chelatoren adequaat is of wanneer ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l. Er zijn beperkte data beschikbaar over het gecombineerd gebruik van Ferriprox en deferasirox en voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van deze combinatietherapie wordt overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wegens het onbekende mechanisme van door deferipron geïnduceerde neutropenie, mogen patiënten geen geneesmiddelen nemen die neutropenie kunnen veroorzaken of geneesmiddelen die tot agranulocytose kunnen leiden (zie rubriek 4.3).

Aangezien deferipron zich bindt aan metaalkationen, bestaat de mogelijkheid van interactie tussen deferipron en geneesmiddelen met trivalente kationen zoals antaciden met aluminium. Daarom is gelijktijdige toediening van antaciden die aluminium bevatten en deferipron niet aanbevolen.

De veiligheid van gelijktijdig gebruik van deferipron en vitamine C is niet officieel onderzocht. Gezien de gemelde ongewenste interactie die kan vóórkomen tussen deferoxamine en vitamine C, moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van deferipron en vitamine C.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt wegens het genotoxisch vermogen van deferipron (zie rubriek 5.3) aanbevolen effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen en te vermijden om zwanger te worden tijdens hun behandeling met Ferriprox en gedurende 6 maanden na voltooiing van hun behandeling.

Mannen wordt aanbevolen effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen en geen kind te verwekken terwijl zij Ferriprox krijgen en gedurende 3 maanden na voltooiing van hun behandeling

Zwangerschap

Er zijn geen *toereikende* gegevens over het gebruik van deferipron bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor mensen is onbekend.

Zwangere vrouwen moet worden aangeraden onmiddellijk te stoppen met het gebruik van deferipron (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of deferipron wordt uitgescheiden in moedermelk. Er zijn geen prenatale en postnatale reproductieonderzoeken verricht bij dieren. Deferipron mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven. Als een behandeling onvermijdbaar is, moet de borstvoeding worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werden geen effecten op de vruchtbaarheid of vroege embryonale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling met deferipron in klinische onderzoeken zijn gerapporteerd, zijn misselijkheid, braken, buikpijn en chromaturie; deze bijwerkingen traden bij meer dan 10% van de patiënten op. De ernstigste bijwerking die in klinische onderzoeken met deferipron is gemeld, is agranulocytosis, dat wordt gedefinieerd als een absolute hoeveelheid neutrofielen van minder dan $0,5x10^9$/l; deze bijwerking trad bij ongeveer 1% van de patiënten op. Minder ernstige neutropenie-episodes werden bij ongeveer 5% van de patiënten gemeld.

Tabel met bijwerkingen

Frequentie van bijwerkingen: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2: Lijst met bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak (≥1/10)	Vaak (≥1/100, <1/10)	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie Agranulocytose	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheids-reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verhoogde eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Buikpijn Braken	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag, netelroos
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	
Onderzoeken		Verhoogde leverenzymen	

Beschrijving van enkele bijwerkingen

De ernstigste bijwerking gemeld in klinisch onderzoek met deferipron is agranulocytose (neutrofiele leukocytenconcentratie <0,5x10^9/l), met een incidentie van 1,1% (0,6 gevallen per 100 patiënt-behandelingsjaren) (zie rubriek 4.4). Uit gegevens van de gepoolde klinische onderzoeken bij patiënten met systemische ijzerstapeling is gebleken dat 63% van de voorvallen van agranulocytose zich voordeed in de eerste zes maanden van de behandeling, 74% in het eerste jaar en 26% na het eerste behandeljaar. De mediane tijd tot het eerste voorval van agranulocytose was 190 dagen (bereik van 22 dagen - 17,6 jaar) en de mediane duur was 10 dagen in klinische onderzoeken. Een fatale afloop werd gezien in 8,3% van de gemelde voorvallen van agranulocytose bij klinische onderzoeken en na het op de markt brengen.

De waargenomen incidentie van de minder ernstige vorm van neutropenie (neutrofiele leukocytenconcentratie < 1,5x10^9/l) is 4,9% (2,5 gevallen per 100 patiëntjaren). Dit percentage moet worden beschouwd in de context van de onderliggende verhoogde incidentie van neutropenie bij thalassemiepatiënten, vooral bij patiënten met hypersplenie.

Episodes met diarree, meestal mild en van voorbijgaande aard, worden gemeld bij patiënten behandeld met deferipron. Gastro-intestinale verschijnselen zijn frequenter in het begin van de behandeling en verdwijnen bij de meeste patiënten binnen een paar weken zonder dat de behandeling wordt onderbroken. Bij sommige patiënten kan het heilzaam zijn de dosis deferipron te verlagen en dan weer terug te gaan naar de vorige dosis. Gevallen van artropathie, met matige pijn in een of meer gewrichten, tot ernstige artritis met effusie en significante invalidering zijn ook gemeld bij patiënten behandeld met deferipron. De gevallen van milde artropathie waren meestal van voorbijgaande aard.

Bij sommige patiënten die deferipron gebruiken, zijn verhoogde leverenzymwaarden gemeld. Bij de meeste van deze patiënten was deze verhoging asymptomatisch en voorbijgaand, en keerde terug naar baseline zonder dat de behandeling met deferipron werd gestaakt of de dosis verlaagd (zie rubriek 4.4).

Bij sommige patiënten werd er progressie van de fibrose, samenhangend met een verhoogde ijzerstapeling of hepatitis C, waargenomen.

Lage zink plasmawaarden zijn in verband gebracht met deferipron bij een klein aantal patiënten. De concentraties herstelden zich na orale zinksuppletie.

Neurologische aandoeningen (zoals cerebellaire symptomen, diplopie, laterale nystagmus, psychomotorische vertraging, handbewegingen en axiale hypotonie) zijn bij kinderen waargenomen die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2,5 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. Episodes van hypotonie, instabiliteit, niet kunnen lopen en hypertonie met onvermogen om ledematen te bewegen zijn gemeld bij kinderen in postmarketingscenario's met standaarddoses deferipron. De neurologische aandoeningen namen gestaag af nadat deferipron gestaakt werd (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Het veiligheidsprofiel van combinatietherapie (deferipron en deferoxamine), waargenomen in klinische onderzoeken, postmarketingervaring of gepubliceerde literatuur, was consistent met het kenmerkende profiel voor monotherapie.

Data uit de gepoolde veiligheidsdatabase van klinische onderzoeken (1 343 patiëntblootstellingsjaren aan monotherapie met Ferriprox en 244 patiëntblootstellingsjaren aan Ferriprox en deferoxamine) tonen statistisch significante ($p<0,05$) verschillen in de incidentie van bijwerkingen op basis van Systeem/orgaanklasse voor “Hartaandoeningen”, “Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen” en “Nier- en urinewegaandoeningen”. De incidentie van “Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen” en “Nier- en urinewegaandoeningen” was lager bij combinatietherapie dan bij monotherapie, terwijl de incidentie van “Hartaandoeningen” bij combinatietherapie hoger was dan bij monotherapie. Het hogere percentage “Hartaandoeningen” dat gerapporteerd werd bij combinatietherapie vergeleken met monotherapie was mogelijk te wijten aan de hogere incidentie van patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen die combinatietherapie kregen. Zorgvuldige monitoring van cardiale voorvallen bij patiënten met combinatietherapie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

De incidentie van waargenomen bijwerkingen bij 18 kinderen en 97 volwassenen die behandeld werden met combinatietherapie was niet significant verschillend tussen de twee leeftijdsgroepen, behalve voor de incidentie van artropathie (11,1 % bij kinderen vs. geen gevallen bij volwassenen, p=0,02). Evaluatie van het percentage bijwerkingen per 100 patiëntblootstellingsjaren liet zien dat alleen het percentage van diarree significant hoger was bij kinderen (11,1) dan bij volwassenen (2,0, p=0,01).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen gemeld van acute overdosis. Er zijn echter neurologische aandoeningen (zoals cerebellaire symptomen, diplopie, laterale nystagmus, psychomotorische vertraging, handbewegingen en axiale hypotonie) bij kinderen waargenomen, die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2,5 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. De neurologische aandoeningen verminderden geleidelijk nadat de behandeling met deferipron werd stopgezet.

In het geval van een overdosis dient de patiënt onder nauwgezet klinisch toezicht te worden geplaatst.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alle overige therapeutische producten, ijzerchelerende middelen, ATC-code: V03AC02

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel is deferipron (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridine-4-on), een bidentaat ligand dat ijzer in een molaire verhouding van 3:1 bindt.

Farmacodynamische effecten

Klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat Ferriprox de ijzeruitscheiding bevordert en dat een totale dosis van 75 mg/kg per dag zoals aangetoond door serumferritine ijzerstapeling kan voorkomen bij thalassemiepatiënten die een transfusiebehandeling krijgen. Gegevens uit de gepubliceerde literatuur over onderzoeken naar de ijzerbalans bij patiënten met thalassemie major tonen aan dat het gelijktijdig gebruik van Ferriprox en deferoxamine (gelijktijdige toediening van beide chelatoren op dezelfde dag, ofwel tegelijkertijd ofwel opeenvolgend, bijv. Ferriprox overdag en deferoxamine 's nachts) een grotere ijzeruitscheiding bevordert dan elk van deze geneesmiddelen apart. Gebruikte doses Ferriprox in deze onderzoeken waren tussen 50 en 100 mg/kg/dag en doses deferoxamine tussen 40 en 60 mg/kg/dag. Chelatietherapie biedt echter niet beslist bescherming tegen orgaanbeschadiging geïnduceerd door ijzer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische onderzoeken naar de werkzaamheid werden uitgevoerd met filmomhulde tabletten van 500 mg.

In de onderzoeken LA16-0102, LA-01 en LA08-9701 werd de werkzaamheid van Ferriprox vergeleken met die van deferoxamine voor het controleren van het serum ferritinegehalte van thalassemiepatiënten die afhankelijk zijn van transfusies. Ferriprox en deferoxamine waren equivalent bij het bevorderen van een netto stabilisatie of reductie in de ijzerstapeling in het lichaam, ondanks de continue transfusionele ijzertoediening aan deze patiënten (geen verschil in de regressieanalyse tussen de twee behandelingsgroepen in het percentage patiënten met een negatieve serumferritinetrend; p>0,05).

Om de myocardiale ijzerstapeling te kwantificeren, werd ook gebruik gemaakt van een MRI-methode (magnetic resonance imaging), T2*. Door teveel ijzer kan concentratieafhankelijk MRI T2*-signaalverlies optreden; dat wil zeggen dat myocardiaal ijzer de myocardiale MRI T2*-waarden verlaagt. Myocardiale MRI T2*-waarden van minder dan 20 ms zijn een afspiegeling van ijzerstapeling in het hart. Een toename in MRI T2* tijdens de behandeling betekent dat ijzer uit het hart wordt verwijderd. Er is een positieve correlatie gerapporteerd tussen de MRI T2*-waarden en de hartfunctie (zoals gemeten door de linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF)).

In onderzoek LA16-0102 werd de werkzaamheid van Ferriprox vergeleken met die van deferoxamine bij het verlagen van de ijzerstapeling in het hart en bij de verbetering van de hartfunctie (zoals gemeten door LVEF) in thalassemiepatiënten die afhankelijk waren van transfusies. Eenenzestig (61) patiënten met ijzerstapeling in het hart, die eerder werden behandeld met deferoxamine, werden random toegewezen aan de groep die het gebruik van deferoxamine voortzette (gemiddelde dosis 43 mg/kg/dag; N=31) of aan de groep die werd overgeschakeld op Ferriprox (gemiddelde dosis 92 mg/kg/dag, N=29). Gedurende het 12-maanden durende onderzoek nam de ijzerstapeling in het hart in de Ferriprox-groep meer af dan in de deferoxamine-groep. De cardiale T2* van patiënten die met Ferriprox werden behandeld, verbeterde met meer dan 3 ms vergeleken met een verandering van ongeveer 1 ms in patiënten die met deferoxamine werden behandeld. De LVEF vertoonde tegelijkertijd een toename ten opzichte van basislijn van 3,07 ± 3,58 absolute eenheden (%) in de Ferriprox-groep en van 0,32 ± 3,38 absolute eenheden (%) in de deferoxamine-groep (verschil tussen de groepen; p=0,003).

In onderzoek LA12-9907 werden de overleving, incidentie van hartziekte en progressie van hartziekte vergeleken in 129 patiënten met thalassemie major die ten minste 4 jaar werden behandeld met Ferriprox (N=54) of deferoxamine (N=75). De cardiale eindpunten werden geëvalueerd met behulp van een echocardiogram, elektrocardiogram, classificatie op basis van de New York Heart Association en overlijden door hartziekte. Er was geen significant verschil in het percentage patiënten met hartdisfunctie bij de eerste evaluatie (13% voor Ferriprox vs. 16% voor deferoxamine). Van de patiënten die bij de eerste evaluatie hartdisfunctie hadden, vertoonde geen van de patiënten die met deferipron werden behandeld een verslechtering in hun cardiale status vergeleken met vier (33%) patiënten die met deferoxamine werden behandeld (p=0,245). Nieuw gediagnosticeerde hartdisfunctie trad op bij 13 (20,6%) patiënten die met deferoxamine werden behandeld en bij 2 (4,3%) patiënten die met Ferriprox werden behandeld en bij de eerste evaluatie geen hartziekte vertoonden (p=0,013). Over het geheel genomen vertoonden minder patiënten die met Ferriprox werden behandeld een verslechtering in hun hartdisfunctie van de eerste tot de laatste evaluatie dan patiënten die met deferoxamine werden behandeld (4% vs. 20%, p=0,007).

Gegevens van de gepubliceerde literatuur komen overeen met de resultaten van de door het bedrijf gefinancierde onderzoeken, hetgeen aangeeft dat patiënten die met Ferriprox worden behandeld minder hartziekte en/of een toename in de overleving hebben in vergelijking met patiënten die met deferoxamine worden behandeld.

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek is het effect geëvalueerd van combinatietherapie met Ferriprox en deferoxamine bij patiënten met thalassemie major die voorheen de standaardchelatie monotherapie met onderhuidse toediening van deferoxamine ontvingen en lichte tot matige myocardiale ijzerstapeling hadden (myocardiale T2* van 8 tot 20 ms). Na randomiseren kregen 32 patiënten deferoxamine (34,9 mg/kg/dag gedurende 5 dagen/week) en Ferriprox (75 mg/kg/dag) en kregen 33 patiënten monotherapie met deferoxamine (43,4 mg/kg/dag gedurende 5 dagen/week). Na een jaar onderzoekstherapie vertoonden patiënten met gelijktijdige chelatietherapie een significant grotere reductie in serumferritine (van 1 574 µg/l naar 598 µg/l bij combinatietherapie vs. 1 379 µg/l naar 1 146 µg/l bij monotherapie met deferoxamine, p<0.001), een significant grotere reductie in myocardiale ijzerstapeling, beoordeeld op een toename in MRI T2* (van 11,7 ms naar 17,7 ms bij combinatietherapie vergeleken met 12,4 ms naar 15,7 ms bij monotherapie met deferoxamine, p=0,02) en een significant grotere reductie in ijzerconcentratie in de lever, ook beoordeeld op een toename in MRI T2* (van 4,9 ms naar 10,7 ms bij combinatietherapie vs. 4,2 ms naar 5,0 ms bij monotherapie met deferoxamine, p<0,001).

Onderzoek LA37-1111 is uitgevoerd om het effect van enkele therapeutische (33 mg/kg) en supratherapeutische (50 mg/kg) orale doses deferipron te evalueren op de duur van het QT-interval van het hart bij gezonde proefpersonen. Het maximumverschil tussen de kleinste kwadratische afwijking van de therapeutische dosis en de placebo was 3,01 ms (95% eenzijdige UCL: 5,01 ms) en tussen de kleinste kwadratische afwijking van de supratherapeutische dosis en de placebo 5,23 ms (95% eenzijdige UCL: 7,19 ms). Hieruit kan geconcludeerd worden dat Ferriprox geen signifante verlenging van het QT-interval oplevert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Deferipron wordt snel geabsorbeerd uit het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal. De piekserumconcentratie wordt 45 tot 60 minuten na toediening van een enkele dosis bij nuchtere patiënten bereikt. Deze concentratie wordt verlengd met 2 uur bij niet-nuchtere patiënten.

Na een dosis van 25 mg/kg zijn bij niet-nuchtere patiënten lagere piekserumconcentraties waargenomen (85 μmol/l) dan bij nuchtere patiënten (126 μmol/l), hoewel er geen afname was van de hoeveelheid geresorbeerde deferipron als het met voedsel werd toegediend.

Biotransformatie

Deferipron wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot een glucuronideconjugaat. Deze metaboliet mist het ijzerbindend vermogen vanwege inactivering van de 3-hydroxygroep van deferipron. Piekserumconcentraties van de glucuronide worden 2 tot 3 uur na toediening van deferipron bereikt.

Eliminatie

Bij mensen wordt deferipron voornamelijk via de nieren uitgescheiden; 75% tot 90% van de ingenomen dosis wordt gedurende de eerste 24 uur in de urine teruggevonden in de vorm van vrij deferipron, de glucuronidemetaboliet en het ijzer-deferiproncomplex. Eliminatie in variabele hoeveelheden via de feces is gemeld. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bij de meeste patiënten 2 tot 3 uur.

Nierfunctiestoornis

Er is een open-label, niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek met parallelle groepen uitgevoerd om het effect van een nierfunctiestoornis op de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van een enkele 33 mg/kg orale dosis Ferriprox filmomhulde tabletten te bepalen. De deelnemers werden in vier groepen verdeeld, gebaseerd op hun eGFR (estimated glomerular filtration rate of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid): gezonde vrijwilligers (eGFR ≥ 90 ml/min per 1,73m^2), lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60-89 ml/min per 1,73m^2), matige nierfunctiestoornis (eGFR 30–59 ml/min per 1,73m^2) en ernstige nierfunctiestoornis (eGFR 15–29 ml/min per 1,73m^2). Systemische blootstelling aan deferipron en de metaboliet ervan deferipron-3-*O*-glucuronide werd bepaald via de PK-parameters C_{max} en AUC.

Ongeacht de ernst van de nierfunctiestoornis werd het merendeel van de dosis Ferriprox in de eerste 24 uur als deferipron-3-*O*-glucuronide met de urine uitgescheiden. Er werd geen significant effect van een nierfunctiestoornis op de systemische blootstelling aan deferipron vastgesteld. Systemische blootstelling aan het inactieve 3-*O*-glucuronide werd hoger naarmate de eGFR lager was. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek hoeft het dosisschema van Ferriprox niet aangepast te worden voor patiënten met een nierfunctiestoornis. De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox voor patiënten met terminaal nierfalen zijn niet bekend.

Leverfunctiestoornis

Er werd een open-label, niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek met parallelle groepen uitgevoerd om het effect van een leverfunctiestoornis op de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van een enkele 33 mg/kg orale dosis Ferriprox filmomhulde tabletten te bepalen. De deelnemers werden verdeeld over drie groepen gebaseerd op hun child-pughscore: gezonde vrijwilligers, lichte leverfunctiestoornis (klasse A: 5-6 punten) en matige leverfunctiestoornis (klasse B: 7-9 punten). Systemische blootstelling aan deferipron en de deferipron-3-*O*-glucuronide metaboliet werd bepaald via de PK-parameters C_{max} en AUC. De AUC's van deferipron waren gelijk voor alle behandelgroepen, maar C_{max} was 20% lager bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis vergeleken met gezonde vrijwilligers. De AUC van deferipron-3-*O*-glucuronide was 10% lager en C_{max} 20% lager bij patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis, vergeleken met gezonde vrijwilligers. Er werd een ernstig ongewenst voorval van acute lever- en nierschade genoteerd bij een deelnemer met een matige leverfunctiestoornis. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek is er geen aanpassing nodig in het dosisschema van Ferriprox voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis.

De invloed van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van deferipron en deferipron-3-*O*-glucuronide is niet onderzocht. De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek is verricht bij dieren waaronder muizen, ratten, konijnen, honden en apen.

De meest frequente bevindingen bij dieren met ijzerstapeling bij een dosering van 100 mg/kg/dag en meer waren hematologische effecten zoals beenmergdepressie en verlaagde tellingen van witte bloedcellen (WBC), rode bloedcellen (RBC) en/of bloedplaatjes in perifeer bloed.

Atrofie van de thymus, het lymfeweefsel en de testis, en hypertrofie van de bijnieren zijn gemeld bij doses van 100 mg/kg/dag of hoger bij dieren zonder ijzerstapeling.

Er is met deferipron geen carcinogeniciteitsonderzoek bij dieren gedaan. Het genotoxisch vermogen van deferipron werd beoordeeld aan de hand van een aantal *in vitro* en *in vivo* tests. Deferipron vertoonde geen directe mutagene eigenschappen, maar wel clastogene eigenschappen bij *in vitro* proeven en bij dieren.

Deferipron was teratogeen en embryotoxisch in vruchtbaarheidsonderzoek bij zwangere ratten en konijnen zonder ijzerstapeling bij lage doseringen van 25 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling gerapporteerd bij mannelijke en vrouwelijke ratten zonder ijzerstapeling die orale deferipron kregen in doses van maximaal 75 mg/kg tweemaal per dag gedurende 28 dagen (mannetjes) of 2 weken (vrouwtjes) voorafgaande aan de paring tot beëindiging (mannetjes) of tot en met vroege gestatie (vrouwtjes). Bij vrouwtjes leidde een effect op oestrus tot een langere tijd tot een bevestiging van de paring bij alle geteste doses.

Er zijn geen prenatale en postnatale vruchtbaarheidsonderzoeken gedaan bij dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern
Microkristallijne cellulose
Magnesiumstearaat
Colloïdale watervrije silica

Coating
Hypromellose
Macrogol 3350
Titaandioxide

Ferriprox 1 000 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern
Methylcellulose 12 tot 18 mPas
Crospovidon
Magnesiumstearaat

Coating
Hypromellose 2910
Hydroxypropylcellulose
Macrogol 8000
Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

5 jaar.

Ferriprox 1 000 mg filmomhulde tabletten

4 jaar.
Na opening binnen 50 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Bewaren beneden 30 ºC.

Ferriprox 1 000 mg filmomhulde tabletten

Bewaren beneden 30 ºC.
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Fles van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) met een kindveilige polypropyleen dop.
Verpakkingsgrootte van 100 tabletten.

Ferriprox 1 000 mg filmomhulde tabletten

Fles van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) met een kindveilige polypropyleen dop en een droogmiddel.
Verpakkingsgrootte van 50 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1 000 mg filmomhulde tabletten

EU/1/99/108/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 1999
Datum van laatste verlenging: 21 september 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau http://www.ema.europa.eu.