

 21. marts 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Deferipron "Orifarm", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31721

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Deferipron "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 500 mg eller 1000 mg deferipron.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Deferipron "Orifarm" 500 mg:

Hvide til off-white, aflange filmovertrukne tabletter (14,2 mm × 8,2 mm) med delekærv på den ene side Tabletten kan deles i to lige store doser.

Deferipron "Orifarm" 1000 mg:

Hvide til off-white, aflange filmovertrukne tabletter (19,2 mm × 9,2 mm) med delekærv på den ene side. Tabletten er mærket "DH" og "1000" på hver side af delekærven. Tabletten kan deles i to lige store doser.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Deferipron "Orifarm" monoterapi er indiceret til behandling af jernophobning hos talassæmi-patienter, hvor nuværende kelationsterapi er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

Deferipron "Orifarm" i kombination med et andet kelerende stof (se pkt. 4.4) er indiceret til behandling af talassæmi-patienter, hvor monoterapi med et andet jernkelerende stof er utilstrækkelig eller hvor forebyggelse eller behandling af livstruende konsekvenser af jernophobning (hovedsagelig i hjertet) kræver hurtig eller intensiv korrektion (se pkt. 4.2).

**4.2 Dosering og administration**

Deferipron-behandling bør indledes og opretholdes af en læge, der har erfaring i behandling af patienter med talassæmi.

Dosering

Deferipron indgives som regel oralt med 25 mg/kg legemsvægt tre gange dagligt for en total daglig dosis på 75 mg/kg legemsvægt. Dosering pr. kilogram legemsvægt bør beregnes til nærmeste halve tablet. Se nedenstående skemaer for anbefalede doser for legemsvægt i 10 kg trin.

For at opnå en dosis på ca. 75 mg/kg/dag anvendes det antal tabletter, der foreslås i følgende skemaer til patientens kropsvægt. Eksempler på legemsvægt i 10 kg trin er anført.

***Doseringsskema for Deferipron "Orifarm" 500 mg filmovertrukne tabletter***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Kropsvægt** **(kg)** | **Samlet daglig dosis (mg)** | **Dosis****(mg, tre gange daglig)** | **Antal tabletter****(tre gange daglig)** |
| 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 |

***Doseringsskema for Deferipron "Orifarm" 1000 mg filmovertrukne tabletter***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Kropsvægt****(kg)** | **Samlet daglig dosis (mg)** | **Antal af 1000 mg tabletter\*** |
| **Morgen** | **Middag** | **Aften** |
| 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 |

\*antal tabletter rundet op til den nærmeste halve tablet

En total daglig dosis på over 100 mg/kg kropsvægt kan ikke anbefales, da der muligvis er en øget risiko for bivirkninger (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

*Dosisjustering*

Hvor effektiv Deferipron "Orifarm" er til at reducere kroppens jernophobning påvirkes direkte af doseringen, og hvor stor jernophobningen er. Efter påbegyndelse af deferipron-behandling anbefales det, at koncentrationerne af serumferritin eller andre indikatorer for jernophobning i kroppen overvåges hver anden til tredje måned for at vurdere den langsigtede effektivitet af et kelationsregimen til styring af jernophobning i kroppen. Dosisjusteringer bør skræddersys til de enkelte patienters respons og terapeutiske mål (vedligeholdelse eller reduktion af kroppens jernbelastning). Afbrydelse af behandling med deferipron bør overvejes, hvis serumferritin falder under 500 μg/l.

*Dosisjusteringer ved anvendelse sammen med andre jernkelerende stoffer*

Hos patienter, hvor monoterapi er utilstrækkelig, kan Deferipron "Orifarm" anvendes sammen med deferoxamin med en standarddosis (75 mg/kg/dag), men bør ikke overstige 100 mg/kg/dag.

I tilfælde af jerninduceret hjertesvigt bør Deferipron "Orifarm" med 75-100 mg/kg/dag tilføjes til behandlingen med deferoxamin. Det anbefales at rådføre sig med produktinformationen for deferoxamin.

Samtidig brug af jernkelerende stoffer frarådes hos patienter, hvis serumferritin falder under 500 μg/l på grund af risikoen for overdreven jernfjernelse.

*Nyreinsufficiens*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Deferiprons sikkerhed og farmakokinetik hos patienter med nyresygdom i slutstadiet er ikke kendt.

*Leverinsufficiens*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (se pkt. 5.2).

Deferiprons sikkerhed og farmakokinetik hos patienter med svær leverinsufficiens er ikke kendt.

*Pædiatrisk population*

Der er begrænsede data til rådighed om brugen af deferipron til børn i alderen fra 6 til 10 år og ingen data om brug af deferipron til børn under 6 år.

Administration

Til oral anvendelse.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Tidligere gentagen forekomst af neutropeni.
* Tidligere forekomst af agranulocytose.
* Graviditet (se pkt. 4.6).
* Amning (se pkt. 4.6).
* Da mekanismen for neutropeni fremkaldt af deferipron ikke er kendt, bør patienterne ikke indtage medicin, der vides at være forbundet med neutropeni, eller medicin, der kan medføre agranulocytose (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Neutropeni/agranulocytose

**Deferipron har vist sig at forårsage neutropeni, herunder agranulocytose (se pkt. 4.8 "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"). Patientens absolutte neutrofiltal (ANC) skal kontrolleres hver uge under det første års behandling. For patienter, som ikke har fået afbrudt behandlingen med deferipron i løbet af det første år på grund af fald i neutrofiltallet, kan perioden mellem kontrol af det absolutte neutrofiltal efter et års behandling med deferipron forlænges til patientens blodtranfusionsinterval (hver 2.-4. uge).**

Ændringen fra ugentlig kontrol af det absolutte neutrofiltal til tidspunktet for transfusionsbesøgene efter 12 måneders behandling med deferipron skal tilpasses den enkelte patient efter lægens vurdering af patientens forståelse for de nødvendige risikominimeringsforanstaltninger under behandlingen (se pkt. 4.4 nedenfor).

Ved kliniske studier har ugentlig monitorering af neutrofiltallet vist sig effektivt til identifikation af tilfælde af neutropeni og agranulocytose. Agranulocytose og neutropeni forsvinder normalt, når behandlingen med deferipron seponeres, men der har været rapporter om tilfælde af agranulocytose med dødelig udgang. Hvis patienten udvikler en infektion under behandlingen med deferipron, skal behandlingen omgående seponeres, og det absolutte neutrofiltal skal kontrolleres hurtigst muligt. Neutrofiltallet skal derefter kontrolleres hyppigere.

Patienterne skal have besked på at henvende sig til deres læge, hvis de oplever symptomer, der kan tyde på infektion (såsom feber, ondt i halsen eller influenzalignende symptomer). Deferipron seponeres omgående, hvis patienten får en infektion.

Forslag til behandling af tilfælde af neutropeni er angivet nedenfor. Det anbefales, at en sådan behandlingsprotokol er på plads, før der indledes patientbehandling med deferipron.

Behandling med deferipron bør ikke indledes, hvis patienten har neutropeni. Risikoen for agranulocytose og neutropeni er højere, hvis ANC-tallet i udgangspunktet er mindre end 1,5×109/l.

I tilfælde af neutropeni (ANC < 1,5×109/l og > 0,5×109/l):

Giv patienten besked på omgående at ophøre med indtagelsen af deferipron og alle øvrige lægemidler, som muligvis kan forårsage neutropeni. Patienten bør rådes til at begrænse kontakten med andre personer for at reducere risikoen for infektion. Indhent en komplet blodstælling (CBC) med leukocyttal (WBC) korrigeret for tilstedeværelse af kerneindeholdende erytrocytter, et neutrofiltal og et trombocyttal umiddelbart efter diagnosticering af tilfældet og gentag dernæst daglig. Det anbefales, at der efter restituering efter neutropeni fortsat indhentes ugentlige CBC, WBC, neutrofil- og trombocyttal i tre på hinanden følgende uger for at sikre, at patienten er helt restitueret. Dersom der udvikler sig tegn på infektion samtidigt med neutropenien, skal de aktuelle dyrkninger og diagnostiske procedurer gennemføres, og en egnet behandlingsplan påbegyndes.

I tilfælde af agranulocytose (ANC < 0,5×109/l):

Følg ovenstående retningslinjer og sørg for passende behandling, så som granulocytkoloni-stimulerende faktor, som indledes samme dag som tilfældet identificeres. Indgiv dette daglig, indtil tilstanden er afhjulpet. Sørg for beskyttende isolation og indlæg patienten på sygehus, hvis det er klinisk indiceret.

Der er begrænsede informationer tilgængelige vedrørende fornyet behandling. I tilfælde af neutropeni kan fornyet behandling derfor ikke anbefales. I tilfælde af agranulocytose er fornyet behandling kontraindiceret.

Karcinogenitet/mutagenicitet

I betragtning af genotoksicitetsresultaterne kan en karcinogen virkning af deferipron ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Plasmazink (Zn2+) koncentration

Det anbefales at kontrollere plasma Zn2+ koncentrationen og tilføre ekstra i tilfælde af mangel.

Human immundefektvirus (hiv)-positive eller på anden vis immunudsatte patienter

Der foreligger ingen tilgængelige data om anvendelse af deferipron på patienter, som er hiv-positive eller på anden vis har et defekt immunforsvar. Eftersom deferipron kan forbindes med neutropeni og agranulocytose, bør behandling af patienter med svækket immunforsvar ikke indledes, medmindre de mulige fordele overstiger de mulige risici.

Nyre- eller leverinsufficiens og leverfibrose

Der foreligger ingen tilgængelige informationer om anvendelsen af deferipron hos patienter med nyresygdom i slutstadiet eller svær leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nyresygdom i slutstadiet eller svær nyreinsufficiens. Nyre- og leverfunktion bør overvåges hos disse patientpopulationer, mens de er i behandling med deferipron. Hvis der forekommer vedvarende forøgelse af serumalanin-aminotransferase (ALAT), bør det overvejes at seponere behandlingen med deferipron.

Hos talassæmi-patienter er der en forbindelse mellem leverfibrose og jernophobning og/eller hepatitis C. Der skal udvises særlig forsigtighed for at sikre, at jernkeleringen hos patienter med hepatitis C er optimal. Hos disse patienter anbefales omhyggelig overvågning af leverhistologien.

Misfarvning af urinen

Patienterne skal informeres om, at deres urin kan udvise en rødlig/brunlig misfarvning på grund af udskillelsen af jerndeferipronkompleks.

Neurologiske forstyrrelser

Neurologiske forstyrrelser er observeret hos børn, som i flere år frivilligt har fået ordineret mere end 2,5 gange den maksimalt anbefalede dosis, men er også observeret ved standarddoser af deferipron. Ordinerende læger mindes om, at brugen af doser over 100 mg/kg/dag frarådes. Anvendelse af deferipron bør ophøre, hvis der observeres neurologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8 og 4.9).

Kombineret brug sammen med andre jernkelerende stoffer

Brugen af kombinationsterapi bør overvejes i hvert enkelt tilfælde. Respons på behandling bør vurderes jævnligt, og forekomsten af bivirkninger bør overvåges nøje. Dødsfald og livstruende situationer (forårsaget af agranulocytose) er rapporteret med deferipron i kombination med deferoxamin. Kombinationsterapi med deferoxamin frarådes, når monoterapi med et af de kelerende stoffer er tilstrækkelig, eller når serumferritin falder under 500 μg/l. Der foreligger kun begrænsede data om den kombinerede brug af deferipron og deferasirox, og der skal udvises forsigtighed, når det overvejes at anvende en sådan kombination.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Da mekanismen for neutropeni fremkaldt af deferipron ikke er kendt, bør patienterne ikke indtage medicin, der vides at være forbundet med neutropeni, eller medicin, der kan medføre agranulocytose (se pkt. 4.3).

Da deferipron binder sig til metalkationer, er der dog mulighed for interaktioner mellem deferipron og trivalente kationafhængige lægemidler, såsom aluminium-baserede antacida. Det kan derfor ikke anbefales, at indtage aluminium-baserede antacida og deferipron samtidigt.

Sikkerheden ved samtidig anvendelse af deferipron og C-vitamin er ikke blevet formelt undersøgt. Baseret på de rapporterede utilsigtede interaktioner, der kan forekomme mellem deferoxamin og C-vitamin, bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af deferipron og C-vitamin.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Som følge af deferiprons genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) anbefales det, at kvinder i den fertile alder anvender sikker kontraception og undgår at blive gravide, mens de behandles med Deferipron ”Orifarm”, og i 6 måneder efter behandlingen er gennemført.

Det anbefales, at mænd anvender sikker kontraception og ikke gør deres kvindelige partner gravid, mens de får Deferipron ”Orifarm” og i 3 måneder efter behandlingen er gennemført.

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige data fra anvendelse af deferipron til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt.

Gravide kvinder skal informeres om øjeblikkeligt at stoppe med at tage deferipron (se pkt. 4.3).

Amning

Det er ukendt, om deferipron udskilles i human mælk. Der er ikke udført prænatale eller postnatale reproduktionsstudier hos dyr. Deferipron må ikke anvendes af ammende mødre. Hvis behandling ikke kan undgås, skal amningen stoppes (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ikke observeret nogen virkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling hos dyr (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke relevant.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der hyppigst er blevet rapporteret i løbet af behandling med deferipron i kliniske studier var kvalme, opkastning, mavesmerte og kromaturi, som blev rapporteret hos mere end 10 % af patienterne. Den alvorligste bivirkning rapporteret i kliniske studier med deferipron var agranulocytose, defineret som et absolut neutrofiltal på mindre end 0,5×109/l, som opstod hos ca. 1 % af patienterne. Mindre alvorlige anfald af neutropeni blev rapporteret hos ca. 5 % af patienterne.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningshyppighed: Meget almindelig (≥1/10), Almindelig (≥1/100 til <1/10), Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **SYSTEMORGANKLASSE** | **MEGET ALMINDELIG (≥1/10)** | **ALMINDELIG (≥1/100 TIL <1/10)** | **HYPPIGHED IKKE KENDT** |
| **Blod og lymfesystem** |  | NeutropeniAgranulocytose |  |
| **Immunsystemet** |  |  | Overfølsomhedsreaktioner |
| **Metabolisme og ernæring** |  | Øget appetit |  |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | KvalmeAbdominalsmerterOpkastning | Diarré |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | UdslætUrticaria |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  | Artralgi |  |
| **Nyrer og urinveje** | Kromaturi |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  | Træthed |  |
| **Undersøgelser** |  | Forhøjedeleverenzymer |  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De mest alvorlige bivirkninger, der er rapporteret ved kliniske studier med deferipron, er agranulocytose (neutrofiltal < 0,5×109/l) med en forekomst på 1,1 % (0,6 tilfælde pr. 100 patient-årsbehandling) (se pkt. 4.4). Data fra poolede kliniske studier med patienter med systemisk jernophobning viste, at 63 % af episoderne med agranulocytose forekom inden for de første seks måneders behandling, 74 % inden for det første år og 26 % efter et års behandling. Mediantiden til den første episode med agranulocytose var 190 dage (22 dage - 17,6 år) og medianvarigheden var 10 dage i kliniske studier. Der blev observeret dødsfald i 8,3 % af de rapporterede episoder med agranulocytose fra kliniske studier og efter markedsføring.

Den observerede forekomst af den mindre svære form af neutropeni (neutrofiler < 1,5x109/l) er 4,9 % (2,5 tilfælde pr. 100 patientår). Denne hyppighed bør overvejes inden for rammerne af den underliggende forhøjede forekomst af neutropeni hos patienter med thalassæmi, især hos patienter med hypersplenisme.

Tilfælde af diarré, som oftest lette og forbigående, er blevet rapporteret hos patienter, der er behandlet med deferipron. Gastrointestinale virkninger ses hyppigere i begyndelsen af behandlingen, og hos de fleste patienter ophører de inden for nogle få uger, uden at behandlingen seponeres. Hos nogle patienter kan det være gavnligt at reducere deferiprondosis og dernæst skalere den tilbage op til den tidligere dosis. Artroser, der strakte sig fra lettere smerter i et eller flere led og op til alvorlig arthritis med effusion og signifikant funktionsnedsættelse er ligeledes blevet rapporteret hos patienter, der har modtaget behandling med deferipron. Lettere artroser er generelt forbigående.

Øgede niveauer af serumleverenzymer er blevet rapporteret hos nogle patienter, der tager deferipron.

Hos flertallet af disse patienter var forøgelsen asymptomatisk og forbigående og vendte tilbage til baseline, uden seponering eller dosisnedsættelse af deferipron (se pkt. 4.4).

Nogle patienter fik progression af fibrosen, forbundet med en øgning af jernophobningen eller hepatitis C.

Lave plasmazinkniveauer er blevet forbundet med deferipron hos et mindre antal patienter. Niveauerne blev normaliseret med supplerende oral zinktilførsel.

Der er observeret neurologiske forstyrrelser (såsom cerebellare symptomer, diplopi, lateral nystagmus, nedsat psykomotorisk tempo, håndbevægelser og aksial hypotoni) hos børn, som igennem flere år frivilligt har fået ordineret mere end 2,5 gange den maksimalt anbefalede dosis på 100 mg/kg/dag.

Episoder med hypotoni, ustabilitet, manglende evne til at gå og hypertoni med manglende evne til at bevæge lemmerne er rapporteret hos børn efter markedsføringen ved standarddoser af deferipron. De neurologiske forstyrrelser svandt gradvist efter seponering af deferipron (se pkt. 4.4 og 4.9).

Sikkerhedsprofilen for kombinationsterapi (med deferipron og deferoxamin), der er observeret i kliniske studier, erfaring efter markedsføring og publicerede data, stemmer overens med den sikkerhedsprofil, som er karakteristisk for monoterapi.

Data fra den poolede sikkerhedsdatabase fra kliniske studier (1343 patientårs eksponering for deferipron-monoterapi og 244 patientårs eksponering for deferipron og deferoxamin) viste statistisk signifikante (p<0,05) forskelle i forekomsten af bivirkninger baseret på systemorganklassen "Hjerte", "Knogler, led, muskler og bindevæv" samt "Nyrer og urinveje". Forekomsten af bivirkninger i systemorganklassen "Knogler, led, muskler og bindevævs" og "Nyrer og urinveje" var lavere under kombinationsterapi end monoterapi, hvorimod forekomsten af bivirkninger i systemorganklassen "Hjerte" var højere under kombinationsterapi end monoterapi. Den højere forekomst af bivirkninger i systemorganklassen "Hjerte", rapporteret under kombinationsterapi end monoterapi, skyldtes muligvis den højere forekomst af allerede eksisterende hjertesygdomme hos patienter, som fik kombinations-terapi. Omhyggelig monitorering af hjertetilfælde hos patienter, der fik kombinationsterapi, er berettiget (se pkt. 4.4).

Forekomsten af bivirkninger hos 18 børn og 97 voksne behandlet med kombinationsterapi var ikke signifikant forskellig mellem de to aldersgrupper, undtagen i forekomsten af artrose (11,1 % hos børn vs. ingen hos voksne, p=0,02). Vurdering af antallet af reaktioner pr. 100 patientårs eksponering viste, at kun forekomsten af diarré var signifikant højere hos børn (11,1) end hos voksne (2,0, p=0,01).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om tilfælde af akut overdosering. Der er dog observeret neurologiske forstyrrelser (såsom cerebellare symptomer, diplopi, lateral nystagmus, nedsat psykomotorisk tempo, håndbevægelser og aksial hypotoni) hos børn, som igennem flere år frivilligt har fået ordineret mere end 2,5 gange den maksimalt anbefalede dosis på 100 mg/kg dagligt. De neurologiske forstyrrelser svandt gradvist efter seponering af deferipron.

I tilfælde af en overdosering er tæt lægelig supervision af patienten nødvendig.

**4.10 Udlevering**

BEGR – kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre terapeutiske produkter, jernkelerende stoffer. ATC-kode: V 03 AC 02.

Virkningsmekanisme

Det aktive stof er deferipron (3-hydroxy-1,2-dimetylpyridin-4-et), en bidentat ligand, som binder sig til jern i molarforholdet 3:1.

Farmakodynamisk virkning

Kliniske studier har vist, at deferipron er effektivt til fremme af jernudskillelse, og at en total dosis på 75 mg/kg dagligt kan forebygge progression af jernakkumulation vurderet ved serumferritin hos patienter med transfusions-afhængig talassæmi. Publicerede data om jernbalancestudier hos talassæmi-patienter viser, at brugen af deferipron samtidig med deferoxamin (samtidig administration af begge kelerende stoffer på samme dag enten samtidigt eller sekventielt, f.eks. deferipron om dagen og deferoxamin om aftenen), fremmer større jernudskillelse end med kun ét af disse lægemidler. Doserne af deferipron i disse studier lå mellem 50 og 100 mg/kg/dag og doserne af deferoxamin mellem 40 og 60 mg/kg/dag. Kelationsterapi beskytter dog ikke nødvendigvis mod jerninduceret organskade.

Klinisk virkning og sikkerhed

Der blev udført studier af klinisk virkning med 500 mg filmovertrukne tabletter.

Studierne LA16-0102, LA-01 og LA08-9701 sammenlignede deferiprons virkning med deferoxamins virkning til styring af serumferritin hos transfusionsafhængige talassæmi-patienter. Deferipron og deferoxamin var ækvivalente med hensyn til at fremme en nettostabilisering eller reduktion af kroppens jernophobning, til trods for den kontinuerlige jernindgivelse via transfusion hos disse patienter (ingen forskel i andelen af patienter med en negativ tendens i serumferritin mellem de to behandlingsgrupper ved regressionsanalyse; p >0,05).

Der blev også anvendt en MR-skanningsmetode, T2\*, til at kvantificere myokardial jernophobning. Jernophobning forårsager koncentrationsafhængig MRI T2\*-signaltab. Følgelig reducerer øget myokardial jern de myokardiale MRI T2\*-værdier. Myokardial MRI T2\*-værdier på mindre end 20 ms indikerer jernophobning i hjertet. En stigning i MRI T2\* på behandling indikerer, at jern fjernes fra hjertet. En positiv sammenhæng mellem MRI T2\*-værdier og hjertefunktion (som målt ved venstre ventrikulære uddrivningsfraktion (eller LVEF)) er blevet dokumenteret.

Studie LA16-0102 sammenlignede deferiprons virkning med deferoxamins virkning mht. reduktion af kardial jernophobning og forbedring af hjertefunktionen (som målt med LVEF) hos transfusionsafhængige talassæmi-patienter. 61 patienter med jernophobning i hjertet, som tidligere blev behandlet med deferoxamin, blev randomiseret til at fortsætte med deferoxamin (gennemsnitlig dosis på 43 mg/kg/dag; N=31) eller skifte til deferipron (gennemsnitlig dosis på 92 mg/kg/dag N=29). I studiets 12-måneders-forløb var deferipron superior til deferoxamin mht. reduktion af kardial jernophobning. Der var en forbedring i kardial T2\* på mere end 3 ms hos patienter behandlet med deferipron sammenlignet med en forandring på ca. 1 ms hos patienter behandlet med deferoxamin. På samme tidspunkt var LVEF steget fra baseline med 3,07 ± 3,58 absolutte enheder (%) hos deferiprongruppen og med 0,32 ± 3,38 absolutte enheder (%) hos deferoxamin-gruppen (forskel mellem grupperne: p=0,003).

Studie LA12-9907 sammenlignede overlevelse, forekomst af kardial sygdom samt progression af kardial sygdom hos 129 talassæmi-patienter, som blev behandlet i mindst 4 år med deferipron (N=54) eller deferoxamin (N=75). Kardiale *endpoints* blev vurderet ved brug af ekkokardiogram, elektrokardiogram, New York Heart Association-klassificering og dødsfald som følge af kardial sygdom. Der var ingen signifikant forskel i procentdelen af patienter med kardial dysfunktion ved første vurdering (13 % for deferipron vs. 16 % for deferoxamin). Ved første vurdering oplevede ingen af patienterne med kardial dysfunktion, som blev behandlet med deferipron, sammenlignet med fire (33 %) behandlet med deferoxamin en forværring af deres kardiale status (p=0,245). Nyligt diagnosticeret kardial dysfunktion opstod hos 13 (20,6 %) deferoxamin-behandlede patienter og hos 2 (4,3 %) deferipron-behandlede patienter, som var fri for hjertesygdomme ved første vurdering (p=0,013). Generelt viste færre deferipron-behandlede patienter end deferoxamin-behandlede patienter en forværring af den kardiale dysfunktion fra første vurdering til sidste vurdering (4 % vs. 20 %, p=0,007).

Publicerede data stemmer overens med resultaterne fra studier sponsoreret af virksomheden, der påviste færre hjertesygdomme og/eller forøget overlevelse hos deferipron-behandlede patienter end hos dem, der blev behandlet med deferoxamin.

Et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet studie vurderede effekten af samtidig behandling med deferipron og deferoxamin hos talassæmi-patienter, der tidligere havde fået standard kelationsmonoterapi med sukutan deferoxamin og som havde mild til moderat jernophobning i hjertet (myokardial T2\* fra 8 til 20 ms). Efter randomisering fik 32 patienter deferoxamin (34,9 mg/kg/dag i 5 dage/uge) og deferipron (75 mg/kg/dag), og 33 patienter fik deferoxamin monoterapi (43,4 mg/kg/dag i 5 dage/uge). Efter 1 års studiebehandling havde patienter, som fik samtidig kelationsterapi, oplevet en signifikant større reduktion i serumferritin (1574 μg/l til 598 μg/l med samtidig terapi vs. 1379 μg/l til 1146 μg/l med deferoxamin monoterapi, p<0.001), signifikant større reduktion i myokardial jernophobning bedømt ved en stigning i MRI T2\* (11,7 ms til 17,7 ms med samtidig terapi vs. 12,4 ms til 15,7 ms med deferoxamin monoterapi, p=0,02) og signifikant større reduktion i jernkoncentrationen i leveren, også bedømt ved en stigning i MRI T2\* (4,9 ms til 10,7 ms ved samtidig terapi vs. 4,2 ms til 5,0 ms med deferoxamin monoterapi, p<0,001).

Studie LA37-1111 udførtes for at vurdere virkningen af en enkelt terapeutisk (33 mg/kg) eller supraterapeutisk (50 mg/kg) oral dosis af deferipron på varigheden af hjertets QT-interval hos raske forsøgspersoner. Den maksimale forskel mellem middelværdierne (beregnet ved mindste kvadraters metode) ved den terapeutiske dosis og placebo var 3,01 ms (95 % ensidet øvre konfidensgrænse (UCL): 5,01 ms), og mellem middelværdierne (beregnet ved mindste kvadraters metode) ved den supraterapeutiske dosis og placebo var 5,23 ms (95 % ensidet UCL: 7,19 ms). Det konkluderedes, at deferipron ikke fremkaldte nogen signifikant forlængelse af QT-intervallet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Deferipron absorberes hurtigt fra den øverste del af gastrointestinalkanalen. Maksimal serumkoncentration ses 45 til 60 minutter efter en enkeltdosis hos fastende patienter, men kan være forsinket til 2 timer hos patienter, der har indtaget føde.

Efter en dosis på 25 mg/kg er der detekteret lavere spidskoncentrationer i serum hos patienter, der havde indtaget føde (85 μmol/l) end ved fastende tilstand (126 μmol/l), selv om der ikke var noget fald i mængden af absorberet deferipron, da det blev givet sammen med føde.

Biotransformation

Deferipron metaboliseres primært til et glukuronidkonjugat. Denne metabolit mangler jernbindingsevne på grund af inaktivering af 3-hydroxy-gruppen i deferipron. Spidskoncentrationer i serum for glukuronidet forekommer 2 til 3 timer efter indgivelse af deferipron.

Elimination

Hos mennesker udskilles deferipron hovedsageligt via nyrerne. 75 % til 90 % af den indtagne dosis rapporteres som værende genfundet i urinen i løbet af de første 24 timer i form af frit deferipron, glucuronidmetabolitten og jerndeferipronkompleks. Der er rapporteret en variabel mængde udskillelse via fæces. Halveringstiden hos de fleste patienter er 2 til 3 timer.

Nyreinsufficiens

Et åbent, ikke-randomiseret klinisk studie med parallelle grupper blev udført med henblik på at vurdere effekten af nyreinsufficiens på sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik for en enkelt oral dosis på 33 mg/kg deferipron. Forsøgsdeltagerne blev opdelt i 4 grupper ud fra estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR): raske frivillige (eGFR) ≥ 90 ml/min/1,73 m2), let nyreinsufficiens (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m2), moderat nyreinsufficiens (eGFR 30-59 ml/min/1,73m2) og svær nyreinsufficiens (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m2). Systemisk eksponering for deferipron og dets metabolit deferipron 3-*O*-glucuronid blev vurderet med PK-parametrene Cmax og AUC.

Uanset graden af nyreinsufficiens blev størstedelen af deferipron-dosen udskilt i urinen som deferipron 3-*O*-glucuronid over de første 24 timer. Der sås ingen signifikant effekt af nyreinsufficiensen på den systemiske eksponering for deferipron. Den systemiske eksponering for det inaktive 3-*O*-glucuronid steg med faldende eGFR. Ud fra resultaterne af dette studie er justering af deferipron-dosisregimet ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens. Sikkerhed og farmakokinetik for deferipron hos patienter med nyresygdom i slutstadiet er ikke kendt.

Leverinsufficiens

Et åbent, ikke-randomiseret klinisk studie med parallelle grupper blev udført med henblik på at vurdere effekten af leverinsufficiens på sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik for en enkelt oral dosis på 33 mg/kg deferipron. Forsøgsdeltagerne blev inddelt i 3 grupper ud fra Child-Pughklassifikationsscoren: raske frivillige, let leverinsufficiens (klasse A: 5-6 point) og moderat leverinsufficiens (klasse B: 7–9 point). Systemisk eksponering for deferipron og dets metabolit deferipron 3-*O*-glucuronid blev vurderet med PK-parametrene Cmax og AUC. Deferipron-AUC’erne var de samme i de forskellige behandlingsgrupper, men Cmax var 20 % lavere hos forsøgsdeltagere med let eller moderat leverinsufficiens sammenlignet med raske frivillige. Deferipron-3-*O*-glucuronids AUC var 10 % lavere og Cmax 20 % lavere hos forsøgsdeltagere med let eller moderat leverinsufficiens sammenlignet med raske frivillige. Der sås en alvorlig bivirkning med akut lever- og nyreskade hos én forsøgsdeltager med moderat leverinsufficiens. Ud fra resultaterne af dette studie er der ikke behov for justering af deferipron-dosisregimet hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens.

Svær leverinsufficiens’ indflydelse på deferiprons og deferipron 3-*O*-glucuronids farmakokinetik er ikke evalueret. Sikkerheden og farmakokinetikken for deferipron hos patienter med svær leverinsufficiens er ikke kendt.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Der er udført non-kliniske studier på dyrearter såsom mus, rotter, kaniner og hunde samt aber.

Det hyppigste fund hos ikke jernbelastede dyr i doser på 100 mg/kg/dag og derover var hæmatologiske virkninger, såsom hypocellularitet i knoglemarven og nedsat antal hvide blodlegemer og røde blodlegemer og/eller trombocytter i perifert blod.

Ved doser på 100 mg/kg/dag eller derover hos ikke-jernbelastede dyr blev der rapporteret om atrofi i thymus, lymfoide væv og testis samt hypertrofi i binyrerne.

Der er ikke udført karcinogenitetsstudier med deferipron på dyr. Deferiprons genotoksiske potentiale blev evalueret i en række *in vitro-* og *in vivo*-studier. Deferipron viste ikke nogen direkte mutagene egenskaber; men det viste klastogene egenskaber i *in vitro*-analyser og hos dyr.

Deferipron var teratogent og embryotoksisk ved reproduktionsstudier hos ikke-jernbelastede drægtige rotter og kaniner i doser så lave som 25 mg/kg/dag. Der blev ikke observeret nogen virkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling hos ikke-jernbelastede han- og hunrotter, som fik deferipron oralt i doser på op til 75 mg/kg 2 gange daglig i 28 dage (hanner) eller 2 uger (hunner) før parring og til aflivning (hanner) eller under tidlig drægtighed (hunner). Hos hunner forsinkede en virkning på brunstcyklus tiden til bekræftet parring ved alle testede doser.

Der er ikke udført prænatale og postnatale reproduktionsstudier på dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletkerne*

Majsstivelse, pregelatineret

Magnesiumstearat

Vand, renset

*Overtræk*

Hypromellose 3cP

Hydroxypropylcellulose

Titandioxid (E171)

Macrogol 6000

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/PE/PVDC Aluminium blister i kartonæske.

Deferipron "Orifarm" 500 mg: 100 tabletter.

Deferipron "Orifarm" 1000 mg: 50 tabletter.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 63064

1000 mg: 63065

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. januar 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. marts 2023