

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Deferipron Evolan 500 mg filmdragerade tabletter

Deferipron Evolan 1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Deferipron Evolan 500 mg filmdragerade tabletter, varje tablett innehåller 500 mg deferipron.

Deferipron Evolan 1000 mg filmdragerade tabletter, varje tablett innehåller 1000 mg deferipron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Deferipron Evolan 500 mg filmdragerade tabletter:

Vita till benvita filmdragerade tabletter med skåra på ena sidan och släta på den andra, 14,2 mm x 8,2 mm.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

Deferipron Evolan 1000 mg filmdragerade tabletter:

Vita till benvita filmdragerade tabletter med skåra på ena sidan och släta på den andra, 19,2 mm x 9,2 mm.

Tabletterna kan delas i två lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Deferipron Evolan som monoterapi är indicerad för behandling av järnöverskott hos patienter med *talassemia major* då gängse terapi med kelatkomplexbildare är kontraindicerad eller otillräcklig.

Deferipron Evolan i kombination med en annan kelatkomplexbildare (se avsnitt 4.4) är indicerad hos patienter med *thalassaemia major* då monoterapi med järnkelatkomplexbildare är ineffektiv, eller då prevention eller behandling av livshotande följder av järnöverskott (huvudsakligen överbelastning av hjärtat) motiverar snabb eller intensiv korrigering (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringssätt

Deferipronbehandling bör påbörjas och handhas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med talassemi.

Dosering

Deferipron ges normalt i dosen 25 mg/kg kroppsvikt, oralt, tre gånger dagligen för att erhålla en total dagsdos på 75 mg/kg kroppsvikt. Doseringen per kilogram kroppsvikt ska beräknas till närmaste halva tablett. Se tabellerna nedan för rekommenderade doser per kroppsvikt, i steg om 10 kg.

För att nå en dos på cirka 75 mg/kg/dag ska det antal tabletter användas som ordineras i följande tabeller som baseras på patientens kroppsvikt. Exempelvikter i steg om 10 kg visas.

Dostabell för Deferipron Evolan 500 mg filmdragerade tabletter

Kroppsvikt (kg)	Total dagsdos (mg)	Dos (mg, tre gånger/dag)	Antal tabletter (tre gånger/dag)
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

Dostabell för Deferipron Evolan 1000 mg filmdragerade tabletter

Kroppsvikt (kg)	Total dagsdos (mg)	Antal 1000 mg tabletter*		
		Morgon	Mitt på dagen	Kväll
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 avrundat till närmaste halva tablett

En total daglig dos över 100 mg/kg kroppsvikt rekommenderas inte på grund av den eventuellt ökade risken för biverkningar (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

Dosjustering

Den effekt Deferipron Evolan har för att minska kroppens järninnehåll påverkas direkt av dosen och nivån på järnöverskottet. När en Deferipron Evolanbehandling har påbörjats rekommenderas att serumkoncentrationen av ferritin, eller andra indikatorer på järninnehåll i kroppen, övervakas varannan till var tredje månad i syfte att bedöma hur effektivt keleringsbehandlingen påverkar kontrollen av kroppens järninnehåll. Justeringar av dosen bör anpassas till den enskilda patientens svar och målen med behandlingen (bibehållet eller minskat järninnehåll i kroppen). Avbrott av behandlingen med deferipron bör övervägas om ferritinkoncentrationen i serum sjunker under 500 µg/l..

Dosjustering vid användning med andra järnkelatkomplexbildare

Hos patienter för vilka monoterapi är otillräcklig kan Deferipron Evolan användas med deferoxamin vid standarddos (75 mg/kg/dag), men bör inte överskrida 100 mg/kg/dag.

Vid järninducerad hjärtsvikt bör Deferipron Evolan vid 75-100 mg/kg/dag adderas till deferoxaminoterapi. Produktinformationen om deferoxamin bör konsulteras.

Samtidig användning av järnkelatkomplexbildare rekommenderas inte för patienter vars s-ferritinvärde sjunker under 500 µg/l på grund av avlägsnande av järnöverskott.

Pediatrisk population

Det finns endast begränsade uppgifter om användning av deferipron hos barn i åldern 6 till 10 år och data om användning av deferipron hos barn under sex år saknas.

Nedsatt njurfunktion

Justering av dos krävs inte hos patienter med lindrig, måttlig eller allvarlig nedsättning i njurfunktion (se avsnitt 5.2). Säkerhet och farmakokinetik för Deferipron Evolan hos patienter med njursjukdom i slutstadium är okänd.

Nedsatt leverfunktion

Justering av dos krävs inte hos patienter med lindrig till måttlig nedsättning i leverfunktion (se avsnitt 5.2). Säkerhet och farmakokinetik för Deferipron Evolan hos patienter med allvarligt nedsatt leversjukdom är okänd.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare återkommande neutropeniepisoder.
- Tidigare agranulocytos.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- På grund av den okända mekanismen hos deferiproninducerad neutropeni, får patienterna inte ta medicinska produkter som man vet har samband med neutropeni eller sådana som kan orsaka agranulocytos (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Neutropeni/Agranulocytos

Deferipron har visat sig orsaka neutropeni, inklusive agranulocytos (se avsnitt 4.8 "Beskrivning av valda biverkningar"). Patientens absoluta neutrofilantal (absolute neutrophil count, ANC) ska övervakas varje vecka under det första behandlingsåret. För patienter vars deferipron inte har avbrutits under det första behandlingsåret på grund av minskning av neutrofilantalet, kan frekvensen på ANC-övervakning förlängas till patientens blodtransfusionsintervall (varannan till var fjärde vecka) efter ett år med deferipronbehandling.

Ändringen från veckovis ANC-övervakning till övervakning vid transfusionsbesök efter 12 månader med deferipron-behandling bör övervägas individuellt, enligt läkarens bedömning av patientens förståelse av de riskminimeringsåtgärder som krävs under behandlingen (se avsnitt 4.4 nedan).

I kliniska studier har veckovis övervakning av neutrofilantalet varit effektiv för att identifiera fall av neutropeni och agranulocytos. Agranulocytos och neutropeni försvinner vanligtvis vid avbrytande av deferipron, men dödliga fall av agranulocytos har rapporterats. Om patienten utvecklar en infektion under behandlingen med deferipron, ska behandlingen omedelbart avbrytas och ett ANC erhållas utan dröjsmål. Neutrofilantalet ska sedan övervakas oftare.

Patienterna ska vara medvetna om att de ska kontakta sin läkare om de upplever symptom som indikerar infektion (såsom feber, halsont och influensaliknande symptom). Avbryt omedelbart deferipron om patienten upplever infektion.

Förslag till behandling av fall av neutropeni beskrivs nedan. Det rekommenderas att en sådan behandlingsplan utarbetas innan behandling med deferipron påbörjas.

Behandling med deferipron skall inte initieras om patienten lider av neutropeni. Risken för agranulocytos och neutropeni är högre om antalet neutrofiler (ANC-värdet) understiger $1,5 \times 10^9/l$.

I händelse av neutropeni (ANC $<1,5 \times 10^9/l$ och $>0,5 \times 10^9/l$):

Uppmana patienten att omedelbart sluta ta deferipron och alla andra läkemedel som kan ge upphov till neutropeni. Patienten bör rådats att begränsa kontakten med andra människor för att minska risken för

infektion. Gör ett fullständigt blodstatus, med räkning av antalet vita blodkroppar, korrigerad för närvaro av kärnförsedda röda blodkroppar, neutrofilräkning och räkning av trombocyter omedelbart efter diagnos av tillståndet och upprepa sedan dessa räkningar dagligen. Det rekommenderas att man, när neutropeni försvunnit, fortsätter att följa blodstatus varje vecka under tre veckor i följd för att försäkra sig om att patienten återhämtat sig helt och hållet. Om något tecken på infektion skulle ses samtidigt med neutropeni bör tillämpliga odlingar göras och diagnostiska åtgärder vidtas, varefter en adekvat behandlingsregim upprättas.

För agranulocytos (ANC $<0,5 \times 10^9/l$):

Följ riktlinjerna ovan och ge lämplig behandling, t.ex. granulocytkolonistimulerande faktor, med början samma dag som tillståndet identifieras. Behandla dagligen tills tillståndet förbättras. Isolera patienten och lägg in patienten på sjukhus om det är kliniskt indicerat.

Det finns begränsade uppgifter beträffande återinsättning. Därför rekommenderas inte återinsättning i fall av neutropeni. I händelse av agranulocytos är återinsättning kontraindicerad.

Karcinogena/mutagena

Med tanke på de genotoxiska resultaten kan man inte utesluta möjligheten att deferipron kan vara karcinogent (se avsnitt 5.3).

Plasmazink (Zn^{2+})-koncentration

Övervakning av plasma Zn^{2+} -koncentrationen, samt supplementering om brist föreligger, rekommenderas.

Humant immunbristvirus (hiv)-positiva eller andra patienter med nedsatt immunförsvar

Det finns inga uppgifter om användningen av deferipron på hiv-positiva eller andra immunförsvagade patienter. Med tanke på att deferipron kan associeras med neutropeni och agranulocytos bör man inte påbörja behandling av patienter med nedsatt immunförsvar såvida inte de möjliga fördelarna överväger de möjliga riskerna.

Nedsatt njur- eller leverfunktion samt leverfibros

Det finns inga tillgängliga data för användning av deferipron hos patienter med njursjukdom i slutstadium eller allvarlig leversjukdom (se avsnitt 5.2). Försiktighet måste iaktas när det gäller patienter med njursjukdom i slutstadium eller med allvarlig leverdysfunktion. Njur- och leverfunktionen skall följas upp hos dessa patientgrupper under deferipronbehandling. Om det finns en kvarstående ökning av alaninaminotransferas i serum (S-ALAT), bör avbrytande av deferipronbehandling övervägas.

Hos talassemipatienter finns det ett samband mellan leverfibros och järnöverskott och/eller hepatit C. Man måste noga försäkra sig om att järnkelatbildningen hos patienter med hepatit C är optimal. Hos dessa patienter rekommenderas en noggrann övervakning av leverhistologin.

Missfärgning av urin

Patienterna bör informeras om att deras urin kan få en rödaktig/brun missfärgning beroende på utsöndringen av järndeferipronkomplexet.

Neurologiska störningar

Neurologiska störningar har setts hos barn som behandlats med mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen under flera år, men har även observerats vid standarddoser av deferipron. Förskrivande läkare bör komma ihåg att användningen av doser över 100 mg/kg/dag inte rekommenderas. Användning av deferipron bör avbrytas om neurologiska störningar observeras (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Kombinerad användning med andra järnkelatkomplexbildare

Användning av kombinationsterapi bör övervägas från fall till fall. Terapiresponsen bör utvärderas regelbundet, och förekomsten av biverkningar följas upp noggrant. Dödsfall och livshotande situationer (orsakade av granulocytopeni) har rapporterats med deferipron i kombination med deferoxamin. Kombinationsterapi med deferoxamin rekommenderas inte då monoterapi med någon av kelatkomplexbildarna är tillräcklig eller då S-ferritinvärdet sjunker under 500 µg/l. Begränsade data är tillgängliga om kombinerad användning av Deferipron Evolan och deferasirox, och försiktighet bör iaktas när användning av sådana kombinationer övervägs.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den okända mekanismen för deferiproninducerad neutropeni, får patienterna inte inta läkemedel som man vet har samband med neutropeni eller sådana som kan orsaka agranulocytos (se avsnitt 4.3).

Eftersom deferipron binds till metallkationer finns dock en möjlighet för interaktioner mellan deferipron och läkemedel beroende av trevärda kationer som exempelvis aluminiumbaserade syraneutraliserande medel. Därför rekommenderas inte samtidigt bruk av aluminiumbaserade syraneutraliserande medel och deferipron.

Säkerheten vid samtidig användning av deferipron och vitamin C har inte formellt studerats. Med tanke på den rapporterade ogynnsamma interaktion som kan uppträda mellan deferoxamin och vitamin C, bör man vara försiktig vid samtidig tillförsel av deferipron och vitamin C.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel hos män och kvinnor

På grund av den genotoxiska potentialen hos deferipron (se avsnitt 5.3) rekommenderas fertila kvinnor att använda effektiva preventivmedel och undvika att bli gravida under behandling med Deferipron Evolan och under 6 månader efter avslutad behandling.

Män rekommenderas att använda effektiva preventivmedel och att inte skaffa barn medan de får Deferipron Evolanb och under 3 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med deferipron saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Gravida kvinnor ska rådgas att omedelbart sluta ta deferipron (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om deferipron utsöndras i bröstmjolk. Inga prenatala och postnatala reproduktionsstudier har utförts på djur. Deferipron får inte användas av ammande mödrar. Om behandling inte kan undvikas måste amningen upphöra (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga effekter på fertilitet eller tidig embryoutveckling har observerats hos djur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandlingen med deferipron vid kliniska studier var illamående, kräkningar, buksmärtor och kromaturi, vilka rapporterades hos mer än 10% av patienterna. Den allvarligaste biverkningen som rapporterades under kliniska studier av deferipron var agranulocytos, definierat som ett absolut neutrofiltal på mindre än $0,5 \times 10^9/l$, vilket förekom hos ungefär 1% av patienterna. Mindre allvarliga neutropenihändelser rapporterades hos ungefär 5% av patienterna.

Biverkningstabell

Biverkningsfrekvenser: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanliga ($\geq 1/10$)	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet		Neutropeni Agranulocytos	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition		Ökad aptit	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	
Magtarmkanalen	Illamående Buksmärtor Kräkningar	Diarré	
Hud och subkutan vävnad			Utslag Urticaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Artralgi	
Njurar och urinvägar	Kromaturi		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	
Undersökningar		Förhöjda leverenzymmer	

Beskrivning av valda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen som rapporterats i kliniska prövningar med deferipron är agranulocytos (neutrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$), med en incidens på 1,1% (0,6 fall per 100 patientbehandlingsår) (se avsnitt 4.4). Data från sammanslagna kliniska studier hos patienter med systemisk järnöverbelastning visade att 63% av episoderna av agranulocytos uppstod inom de första sex månaderna av behandlingen, 74% under det första året och 26% efter ett års behandling. Mediantiden till början av den första episoden av agranulocytos var 190 dagar (varierade från 22 dagar till 17,6 år) och medianvaraktigheten var 10 dagar i kliniska studier. Ett dödligt utfall observerades hos 8,3% av de rapporterade episoderna av agranulocytos från kliniska studier och erfarenheter efter försäljning.

Den observerade incidensen av den mindre allvarliga formen av neutropeni (neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$) är 4,9% (2,5 fall per 100 patientår). Denna frekvens bör ses i relation till underliggande förhöjd incidens av neutropeni bland talassemipatienter, särskilt bland dem med hypersplenism.

Episoder med diarré, oftast måttlig och övergående, har rapporterats hos patienter som behandlats med deferipron. Gastrointestinala effekter förekommer oftare i början av behandlingen och försvinner hos

de flesta patienter inom ett par veckor utan att behandlingen avbryts. Hos vissa patienter kan det hjälpa om man minskar deferiprondosen och sedan stegvis återgår till den tidigare dosen. Tillstånd av artropati, som varierade från måttlig smärta i en eller flera leder till svår artrit med utgjutningar och betydande handikapp, har också rapporterats hos patienter som behandlats med deferipron. Milda artropatier är för det mesta övergående.

Ökade koncentrationer av leverenzymmer i serum har rapporterats hos några patienter som tar deferipron. Hos de flesta av dessa patienter var ökningen asymtomatisk och övergående och återgick till normalvärdet utan avbrott eller minskning av deferiprondosen (se avsnitt 4.4).

Hos vissa patienter är utvecklingen av fibros förknippad med ökat järnöverskott eller hepatit C.

Låga zinknivåer i plasma har associerats med deferipron hos en minoritet av patienterna. Nivåerna normaliserades med oralt zinktillskott.

Neurologiska störningar (t.ex. cerebellära symtom, diplopi, lateral nystagmus, psykomotorisk dämpning, handrörelser och axial hypotoni) har setts hos barn som frivilligt förskrivits mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen på 100 mg/kg/dag under flera år.

Episoder av hypotoni, instabilitet, oförmåga att gå och hypertoni med oförmåga att röra lemmarna, har rapporterats hos barn vid standarddoser av deferipron under säkerhetsuppföljningen efter godkännande för försäljning. De neurologiska störningarna gick successivt tillbaka efter det att deferipron satts ut (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Säkerhetsprofilen för kombinationsterapi (deferipron och deferoxamin) observerad i kliniska prövningar, efter godkännande för försäljning och i publicerad litteratur liknar den som kännetecknar monoterapi. Data från den sammanslagna säkerhetsdatabasen från kliniska prövningar (1343 patientårs exponering för monoterapi med deferipron och 244 patientårs exponering för deferipron och deferoxamin) visade statistiskt säkerställda ($p < 0,05$) skillnader i incidensen för biverkningar baserade på klassificeringen av organsystemen "Hjärtat", "Muskuloskeletala systemet och bindväv" och "Njurar och urinvägar".

Incidensen för biverkningar i "Muskoskeletala systemet och bindväven" och i "Njurar och urinvägar" var lägre vid kombinationsterapi än vid monoterapi, medan incidensen för biverkningar i "Hjärtat" var högre vid kombinationsterapi än vid monoterapi. Den större förekomsten av biverkningar i "Hjärtat" som rapporterades vid kombinationsterapi, jämfört med monoterapi, berodde möjligen på den högre incidensen av redan existerande hjärtproblem hos patienter som fick kombinationsterapi. Noggrann uppföljning av hjärtbiverkningar hos patienter som får kombinationsterapi är motiverad (se avsnitt 4.4).

Incidensen av upplevda biverkningar hos 18 barn och 97 vuxna som behandlades med kombinationsterapi var inte signifikant olika mellan de två åldersgrupperna förutom när det gäller incidensen av artropati (11,1 % hos barn kontra inga hos vuxna, $p = 0,02$). Utvärdering av förekomsten av biverkningar per 100 patientår av exponering visade endast att förekomsten av diarré var signifikant högre hos barn (11,1) än hos vuxna (2,0, $p = 0,01$).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

4.9 Överdoser

Inga fall av akut överdos har rapporterats. Neurologiska störningar (t.ex. cerebellära symtom, diplopi, lateral nystagmus, psykomotorisk dämpning, handrörelser och axial hypotoni) har setts hos barn som frivilligt förskrivits mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen på 100 mg/kg/dag under flera år. De neurologiska störningarna gick tillbaka successivt efter det att deferipron hade satts ut.

Ifall att en överdos inträffar fordras en mycket nära klinisk övervakning av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid förgiftningar, överdoseringar m.m, kelatkomplexbildare, ATC-kod: V03AC02

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen är deferipron (3-hydroxi-1,2-dimetylpyridin-4-on), en bidentatligand som binds till järn i molarförhållandet 3:1.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska studier har visat att deferipron är effektivt när det gäller att främja järnutsöndringen och att en total dos på 75 mg/kg per dag kan hindra fortsatt ackumulering av järn bedömt genom serumferritin, hos patienter med transfusionsberoende talassemi. Data från publicerad litteratur om järnbalansstudier hos patienter med thalassaemia major visar att användning av deferipron samtidigt med deferoxamin (samadministrering av båda kelatkomplexbildarna under samma dag, antingen simultant eller sekventiellt, t.ex. deferipron under dagen och deferoxamin under natten), främjar större utsöndring av järn än läkemedlen var för sig. Doser av deferipron varierade i dessa studier mellan 50 och 100 mg/kg/dag och doser av deferoxamin mellan 40 och 60 mg/kg/dag. Det är dock inte säkert att kelatortterapi skyddar mot järnframkallad organskada.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska effektstudier utfördes med 500 mg filmdragerade tabletter.

I studierna LA16-0102, LA-01 och LA08-9701 jämfördes effekten av deferipron med effekten av deferoxamin med avseende på kontroll av ferritin i serum hos transfusionsberoende talasemi-patienter. Deferipron och deferoxamin var likvärdiga när det gällde att främja en nettostabilisering eller minskning av kroppens järninnehåll, trots den kontinuerliga administreringen av järn via transfusion till dessa patienter (ingen skillnad i andel patienter med en negativ trend för serumferritin mellan de två behandlingsgrupperna, med regressionsanalys; $p > 0,05$).

En metod med magnetresonanstomografi (MR), T2*, användes också för att kvantifiera järninnehållet i myokardiet. Överskott av järn orsakar koncentrationsberoende MRI T2*-signalförlust. Därför leder en ökad koncentration av järn i myokardiet till minskade MRI T2*-värden i myokardiet. Myokardiella MRI T2*-värden mindre än 20 millisekunder påvisar järnöverskott i hjärtat. Ökat MRI T2*-värde vid behandling tyder på att järnet avlägsnas från hjärtat. En positiv korrelation mellan MRI T2*-värden och hjärtfunktion (mätt genom vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF)) har dokumenterats.

I studien LA16-0102 jämfördes effekten av deferipron med effekten av deferoxamin avseende minskning av järnöverskott i hjärtat och förbättring av hjärtfunktion (mätt genom LVEF) hos transfusionsberoende talasemi-patienter. Sextioen patienter med järnöverskott i hjärtat, tidigare

behandlade med deferoxamin, randomiserades till att fortsätta med deferoxamin (genomsnittlig dos 43 mg/kg/dag; n=31) eller byta till deferipron (genomsnittlig dos 92 mg/kg/dag; n=29). Under de tolv månader studien pågick visade sig deferipron vara överlägsen deferoxamin när det gällde att minska järnöverskottet i hjärtat. Förbättringen av kardiellt T2*-värde var mer än 3 millisekunder hos patienter som behandlades med deferipron, jämfört med en förändring på ungefär 1 millisekund hos patienter behandlade med deferoxamin. Vid samma tidpunkt hade LVEF ökat från baslinjen med $3,07 \pm 3,58$ absoluta enheter (%) i deferiprongruppen och med $0,32 \pm 3,38$ absoluta enheter (%) i deferoxamingruppen (skillnad mellan grupperna; $p=0,003$).

I studien LA12-9907 jämfördes överlevnad, förekomst av hjärtsjukdom och progression av hjärtsjukdom hos 129 patienter med thalassaemia major, som behandlats i minst fyra år med deferipron (n=54) eller deferoxamin (n=75). Resultatmått för hjärta utvärderades genom ekokardiogram, elektrokardiogram, NYHA-klassificering samt dödsfall orsakade av hjärtsjukdom. Det förelåg ingen signifikant skillnad i procentuell andel patienter med hjärtdysfunktion vid första utvärderingen (13% för deferipron jämfört med 16% för deferoxamin). Av de patienter som hade hjärtdysfunktion vid första utvärderingen uppvisade ingen som behandlades med deferipron, jämfört med fyra (33%) som behandlades med deferoxamin, en försämring av sin hjärtstatus ($p=0,245$). Av de patienter som inte hade någon hjärtsjukdom vid första utvärderingen förekom nydiagnosticerad hjärtdysfunktion hos 13 (20,6%) av de deferoxaminbehandlade patienterna och hos 2 (4,3%) av de deferipronbehandlade patienterna ($p=0,013$). Totalt sett uppvisade färre deferipronbehandlade patienter än deferoxaminbehandlade patienter förvärrad hjärtdysfunktion från första till sista utvärderingen (4% jämfört med 20%, $p=0,007$).

Data i publicerad litteratur överensstämmer med resultaten från Apotexstudierna, som påvisar mindre hjärtsjukdom och/eller ökad överlevnad hos deferipronbehandlade patienter än hos deferoxaminbehandlade patienter.

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind prövning utvärderades effekten av samtidig terapi med deferipron och deferoxamin hos patienter med thalassaemia major, som tidigare fått standardmonoterapi med kelatkomplexbildare i form av subkutan deferoxamin och hade lindrig till måttlig järninlagring i hjärtat (myokardiellt T2*-värde mellan 8 och 20 ms). Efter randomisering fick 32 patienter deferoxamin (34,9 mg/kg/dag fem dagar/vecka) och deferipron (75 mg/kg/dag) och 33 patienter fick monoterapi med deferoxamin (43,4 mg/kg/dag fem dagar/vecka). Efter ett års behandling med studieläkemedel upplevde patienter som fått samtidig terapi med kelatkomplexbildare en signifikant större reduktion i S-ferritinvärde (1574 µg/l till 598 µg/l med samtidig terapi kontra 1379 µg/l till 1146 µg/l med monoterapi med deferoxamin, $p<0,001$), signifikant större reduktion i myokardiellt järnöverskott, enligt bedömning genom en ökning i MR T2* (11,7 ms till 17,7 ms med samtidig terapi kontra 12,4 ms till 15,7 ms med monoterapi med deferoxamin, $p=0,02$) och signifikant större reduktion i leverjärnkoncentration, även denna bedömd genom en ökning i MR T2* (4,9 ms till 10,7 ms med samtidig terapi kontra 4,2 ms till 5,0 ms med monoterapi med deferoxamin, $p<0,001$).

Studien LA37-1111 genomfördes för att utvärdera effekterna av en enskild terapeutisk dos (33 mg/kg) och supratherapeutiska (50 mg/kg) orala doser av deferipron på hjärt-QT-intervallens varaktighet hos friska försökspersoner. Den största skillnaden mellan LS av den terapeutiska dosen och placebo var 3,01 ms (95 % ensidig UCL: 5,01 ms), och mellan LS av den supratherapeutiska dosen och placebo var 5,23 ms (95 % ensidig UCL: 7,19 ms). Deferipron producerade inte någon signifikant förlängning av QT-intervall.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Deferipron absorberas snabbt från övre delen av mag-tarmkanalen. Maximal serumkoncentration inträffar 45 till 60 minuter efter en engångsdos hos fastande patienter. Denna kan vara förlängd till 2 timmar hos icke-fastande patienter.

Efter en dos på 25 mg/kg upptäcktes lägre toppkoncentrationer i serum hos icke-fastande patienter (85 µmol/l) än hos fastande (126 µmol/l), trots att det inte var någon minskning i den mängd deferipron som absorberats när läkemedlet gavs tillsammans med föda.

Metabolism

Deferipron metaboliseras i huvudsak till ett glukuronidkonjugat. Denna metabolit saknar järnbindande förmåga på grund av inaktivering av deferiprons 3-hydroxi-grupp. Glukuronidens maximala serumkoncentration nås 2 till 3 timmar efter administrering av deferipron.

Eliminering

Hos människa utsöndras deferipron främst via njurarna; 75% till 90% av den intagna dosen rapporteras återfinnas i urinen under de första 24 timmarna i form av fritt deferipron, glukuronidmetaboliten och järndeferipronkomplexet. En varierande elimineringsmängd via faeces har rapporterats. Halveringstiden i eliminationsfasen är hos de flesta patienter 2 till 3 timmar.

Nedsatt njurfunktion

En öppen, icke-randomiserad klinisk studie med parallella grupper utfördes för att utvärdera effekten av nedsatt njurfunktion på säkerheten, tolerabiliteten och farmakokinetiken för en enstaka oral dos av deferipron 33 mg/kg. Patienterna kategoriserades i fyra grupper baserat på uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR): friska frivilliga (eGFR $\geq$ 90 ml/min/1,73 m²), lindrigt nedsatt njurfunktion (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), måttligt nedsatt njurfunktion (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) och allvarligt nedsatt njurfunktion (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²). Systemisk exponering för deferipron och dess metabolit 3-O-glukuronid undersöktes genom farmakokinetiska parametrarna C_{max} och AUC (arean under koncentrationskurvan).

Oavsett graden av nedsatt njurfunktion utsöndrades huvuddelen av dosen av deferipron i urinen under de första 24 timmarna som 3-O-glukuronid. Ingen signifikant effekt av nedsatt njurfunktion noterades avseende systemisk exponering för deferipron. Systemisk exponering för inaktiv 3-O-glukuronid ökade med minskande eGFR. Baserat på resultaten av denna studie krävs ingen justering av dosregimen för deferipron hos patienter med nedsatt njurfunktion. Säkerhet och farmakokinetik för deferipron hos patienter med njursjukdom i slutstadium är okänd.

Nedsatt leverfunktion

En öppen, icke-randomiserad klinisk studie med parallella grupper utfördes för att utvärdera effekten av nedsatt leverfunktion på säkerheten, tolerabiliteten och farmakokinetiken för en enstaka oral dos av deferipron 33 mg/kg. Patienterna kategoriserades i tre grupper baserat på Child-Pugh-skalan: friska frivilliga, lindrigt nedsatt leverfunktion (klass A: 5–6 poäng) och måttligt nedsatt leverfunktion (klass B: 7–9 poäng). Systemisk exponering för deferipron och dess metabolit 3-O-glukuronid undersöktes genom farmakokinetiska parametrarna C_{max} och AUC (arean under koncentrationskurvan). AUC för deferipron skiljde inte mellan behandlingsgrupperna, men C_{max} minskade med 20 % hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos friska frivilliga. AUC för deferipronmetaboliten 3-O-glukuronid minskade med 10 % och C_{max} med 20 % hos patienter med lindrigt och måttligt nedsatt leverfunktion jämfört med hos friska frivilliga. En allvarlig biverkning med akut lever- och njurskada sågs hos en patient med måttligt nedsatt leverfunktion. Baserat på resultaten av denna studie krävs ingen justering av dosregimen för deferipron hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion.

Påverkan av allvarligt nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för deferipron och dess metabolit 3-O-glukuronid har inte utvärderats. Säkerhet och farmakokinetik för deferipron hos patienter med allvarligt nedsatt leversjukdom är okänd.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier har utförts på olika djurarter, däribland möss, råttor, kaniner, hundar och apor.

Det vanligaste fyndet hos icke järnbelastade djur vid doser på 100 mg/kg/dag och däröver var hematologiska effekter såsom benmärgshypocellularitet samt minskat antal av vita blodkroppar, röda blodkroppar och/eller trombocyter i perifert blod.

Atrofi i tymus, lymfvävnader och testiklar samt hypertrofi i binjurarna rapporterades vid doser på 100 mg/kg/dag eller högre hos icke järnbelastade djur.

Inga studier beträffande karcinogenicitet på djur har utförts med deferipron. Den genotoxiska potentialen hos deferipron utvärderades i en serie tester *in vitro* och *in vivo*. Deferipron uppvisade inte några direkta mutagena egenskaper. Deferipron visade sig dock ha klastogena egenskaper i *in vitro*- och *in vivo*-analyser på djur.

Deferipron var teratogent och embryotoxiskt i reproduktiva studier på icke järnbelastade dräktiga råttor och kaniner vid åtminstone så låga doser som 25 mg/kg/dag. Inga effekter på fertilitet eller tidig embryoutveckling observerades hos icke järnbelastade han- och honråttor som fick deferipron oralt vid doser på upp till 75 mg/kg två gånger dagligen (hanar) eller 2 veckor (honor) före parning och fram till avslutningen (hanar) eller under tidig gestation (honor). Hos honor försenade en påverkan på brunstperioden tiden fram till bekräftad parning vid alla de testade doserna.

Inga prenatala eller postnatala reproduktiva studier har utförts på djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Pregelatiniserad stärkelse

Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Hypromellos

Hydroxypropylcellulosa

Titandioxid E171

Makrogol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Deferipron Evolan 500 mg filmdragerade tabletter

- blisterförpackning av vit PVC/PE/PVDC/aluminium innehållande 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 eller 100 tabletter eller
- burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande lock av polypropen med eller utan torkmedel innehållande 100 tabletter.

Deferipron Evolan 1000 mg filmdragerade tabletter

- blisterförpackning av vit PVC/PE/PVDC/aluminium innehållande 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 eller 100 tabletter eller
- burk av högdensitetspolyeten (HDPE) med barnskyddande lock av polypropen med eller utan torkmedel innehållande 50 eller 100 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
18212 Danderyd
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

500 mg: 50974
1000mg: 50975

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-07-16/2020-07-16

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-11-10