

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deferasirox Holsten 90 mg Filmtabletten

Deferasirox

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 90 mg Deferasirox.

Jede Filmtablette enthält 1,16 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellblaue, ovale, bikonvexe Filmtablette, ungefähre Maße der Tablette 10 mm x 6 mm, Prägung D7FX auf einer Seite und 90 auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Deferasirox Holsten ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.

Deferasirox Holsten ist auch angezeigt zur Behandlung der

chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:

- bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.

Deferasirox Holsten ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Deferasirox Holsten sollte von Ärzten eingeleitet und fortgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung der chronischen Eisenüberladung haben.

Dosierung

Transfusionsbedingte Eisenüberladung

Es wird empfohlen, dass die Behandlung nach der Transfusion von etwa 20 Einheiten Erythrozytenkonzentrat (EK) (ca. 100 ml/kg) oder bei klinischem Hinweis auf eine chronische Eisenüberladung (z. B. Serumferritin $> 1.000 \mu\text{g/l}$) begonnen wird. Die Dosierung (in mg/kg) muss errechnet und auf die nächste verfügbare Tablettenstärke gerundet werden.

Die Ziele der Eisenchelat-Therapie bestehen in der Entfernung der Eisenmenge, die transfundiert wird und wenn erforderlich in der Reduzierung der vorhandenen Eisenüberladung.

Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (siehe Abschnitt 5.2). Bei einer Umstellung von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Filmtabletten sollte die Dosis der Filmtabletten um 30 % geringer sein als die Dosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten.

Die entsprechenden Dosen sind für die verschiedenen Darreichungsformen aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

Tabelle 1 – Empfohlene Dosierungen bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

	Filmtabletten/ Granulat	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Transfusionen		Serumferritin
Initialdosis	14 mg/kg/Tag	20 mg/kg/Tag	Nach 20 Einheiten EK (ca. 100 ml/kg)	oder	$> 1.000 \mu\text{g/l}$
Alternative Initialdosen	21 mg/kg/Tag	30 mg/kg/Tag	> 14 ml/kg/Monat von EK (ca. > 4 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)		
	7 mg/kg/Tag	10 mg/kg/Tag	< 7 ml/kg/Monat von EK (ca. < 2 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)		
Für Patienten, die gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind	Ein Drittel der Deferoxamin-Dosis	Die Hälfte der Deferoxamin-Dosis			
Überwachung					Monatlich
Zielbereich					500–1.000 $\mu\text{g/l}$

Tabelle 1 – Empfohlene Dosierungen bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

	Filmtabletten/ Granulat	Tabletten zur Herstel- lung einer Suspension zum Einnehmen	Transfusionen	Serumferritin
Anpassungsschritte (alle 3 – 6 Monate)	Dosissteigerung			
	3,5 – 7 mg/kg/Tag Bis zu 28 mg/kg/Tag	5 – 10 mg/kg/Tag Bis zu 40 mg/kg/Tag		> 2.500 µg/l
	Dosisreduktion			
	3,5 – 7 mg/kg/Tag Bei Patienten, die mit Dosen > 21 mg/kg/Tag behandelt wurden	5 – 10 mg/kg/Tag Bei Patienten, die mit Dosen > 30 mg/kg/Tag behandelt wurden		< 2.500 µg/l
	Sobald Zielbereich erreicht ist			500 – 1.000 µg/l
Maximaldosis	28 mg/kg/Tag	40 mg/kg/Tag		
Unterbrechung erwägen				< 500 µg/l

Initialdosis

Die empfohlene initiale Tagesdosis von Deferasirox Holsten Filmtabletten beträgt 14 mg/kg Körpergewicht.

Eine initiale Tagesdosis von 21 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Reduktion erhöhter Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem mehr als 14 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten.

Eine initiale Tagesdosis von 7 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen keine Reduktion der Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem weniger als 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Das Ansprechen des Patienten muss überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patienten, die bereits gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind, sollte eine Anfangsdosis von Deferasirox Holsten Filmtabletten in Erwägung gezogen werden, die numerisch einem Drittel der Dosis von Deferoxamin entspricht (z. B. könnte ein Patient, der 40 mg/kg/Tag Deferoxamin an 5 Tagen in der Woche [oder eine äquivalente Dosis] erhält, auf eine tägliche Anfangsdosis von 14 mg/kg/Tag Deferasirox Holsten Filmtabletten umgestellt werden). Wenn daraus eine tägliche

Dosis unter 14 mg/kg Körpergewicht resultiert, muss das Ansprechen des Patienten überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, falls keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin einmal monatlich zu bestimmen und die Deferasirox Holsten-Dosis, sofern erforderlich, alle 3 bis 6 Monate entsprechend dem Trend des Serumferritins anzupassen. Dosisanpassungen können in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg vorgenommen werden und sind an dem individuellen Ansprechen des Patienten und dem therapeutischen Ziel (Aufrechterhaltung oder Reduktion des Eisenspiegels) auszurichten. Bei Patienten, die mit einer Dosierung von 21 mg/kg einen nicht ausreichenden Therapieerfolg zeigen (z. B. Serumferritinspiegel dauerhaft über 2.500 µg/l und ohne abnehmenden Trend im zeitlichen Verlauf), können Dosierungen von bis zu 28 mg/kg in Erwägung gezogen werden. Die Verfügbarkeit von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien, die mit Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Dosierungen über 30 mg/kg durchgeführt wurden, ist derzeit begrenzt (264 Patienten wurden nach Dosissteigerung durchschnittlich ein Jahr beobachtet). Falls nur ein unzureichendes Ansprechen der Hämosiderose mit Dosierungen bis 21 mg/kg erzielt werden kann, führt eine weitere Dosissteigerung (bis zu einem Maximum von 28 mg/kg) möglicherweise nicht zu einem

ausreichenden Ansprechen und alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden. Falls nur ein unzureichendes Ansprechen mit Dosierungen über 21 mg/kg erreicht wird, sollte die Behandlung mit diesen Dosierungen nicht weitergeführt werden und, wann immer möglich, sollten alternative Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden. Dosierungen über 28 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die mit höheren Dosierungen als 21 mg/kg behandelt werden, sollte eine Dosisreduktion in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg in Betracht gezogen werden, sobald ein Therapieerfolg erzielt wurde (z. B. Serumferritin dauerhaft unter 2.500 µg/l mit abnehmendem Trend im zeitlichen Verlauf). Bei Patienten, deren Serumferritinspiegel den gewünschten Wert erreicht hat (üblicherweise zwischen 500 und 1.000 µg/l), sollten Dosisreduzierungen in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg erwogen werden, um den Serumferritinspiegel innerhalb des Zielbereichs aufrecht zu erhalten und um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-transfusionsabhängige Thalasämie-Syndrome

Eine Chelat-Therapie sollte nur dann eingeleitet werden, wenn Anzei-

chen einer Eisenüberladung vorliegen (Lebereisenkonzentration [LIC] ≥ 5 mg Fe/g Trockengewicht [TG] oder dauerhafte Serumferritin-Werte > 800 $\mu\text{g/l}$). LIC ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen, und sollte soweit verfügbar verwendet werden. Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Über-

chelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (siehe Abschnitt 5.2). Bei einer Umstellung von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Film-

tabletten sollte die Dosis der Filmtabletten um 30 % geringer sein als die Dosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten.

Die entsprechenden Dosen sind für die verschiedenen Darreichungsformen aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

Tabelle 2 – Empfohlene Dosierungen bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

	Filmtabletten/ Granulat	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Lebereisenkonzentration (LIC)*		Serumferritin
Initialdosis	7 mg/kg/Tag	10 mg/kg/Tag	≥ 5 mg Fe/g TG	oder	> 800 $\mu\text{g/l}$
Überwachung					Monatlich
Anpassungsschritte (alle 3 – 6 Monate)	Dosissteigerung		≥ 7 mg Fe/g TG	oder	> 2.000 $\mu\text{g/l}$
	3,5 – 7 mg/kg/Tag	5 – 10 mg/kg/Tag			
	Dosisreduktion		< 7 mg Fe/g TG	oder	≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$
	3,5 – 7 mg/kg/Tag	5 – 10 mg/kg/Tag			
Maximaldosis	14 mg/kg/Tag	20 mg/kg/Tag			
	7 mg/kg/Tag	10 mg/kg/Tag			
	Bei Erwachsenen Bei Kindern und Jugendlichen		nicht untersucht	und	≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$
Unterbrechung			< 3 mg Fe/g TG	oder	< 300 $\mu\text{g/l}$
Wiederholung der Behandlung	Nicht empfohlen				

*LIC (liver-iron-concentration) ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen.

Initialdosis

Die empfohlene initiale Tagesdosis von Deferasirox Holsten Filmtabletten bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen beträgt 7 mg/kg Körpergewicht.

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Nach jeweils 3 bis 6 Monaten Behandlungsdauer sollte beim Patienten eine schrittweise Dosiserhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg in Betracht gezogen werden, wenn die Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g TG oder wenn das Serumferritin dauerhaft > 2.000 $\mu\text{g/l}$ ist und kein Abwärtstrend zu sehen ist und der Patient das Arzneimittel gut verträgt. Dosierungen über 14 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen keine Erfahrungen vorliegen.

Bei Patienten, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein Serumferritin ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$ haben, sollte die Dosierung 7 mg/kg nicht überschreiten.

Bei Patienten, deren Dosis auf mehr als 7 mg/kg erhöht wurde, wird bei einer Lebereisenkonzentration < 7 mg Fe/g TG oder einem Serumferritin von ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$ eine Dosisreduktion auf 7 mg/kg oder weniger empfohlen.

Abbruch der Behandlung

Sobald ein zufriedenstellender Körpereisen Spiegel erreicht wurde (Lebereisenkonzentration < 3 mg Fe/g TG oder Serumferritin < 300 $\mu\text{g/l}$), sollte die Behandlung abgebrochen werden. Es gibt keine Daten über eine wiederholte Behandlung von Patienten, bei denen die Eisenspiegel wieder anstiegen, nachdem zufriedenstellende Körpereisen Spiegel erreicht wurden. Deshalb kann eine erneute Behandlung nicht empfohlen werden.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten entsprechen den oben beschriebenen. In klinischen Studien erlitten ältere Patienten häufiger Nebenwirkungen als jüngere Patienten (insbesondere Diarrhö) und sollten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, die eventuell eine Dosisanpassung erforderlich machen, engmaschig kontrolliert werden.

Kinder und Jugendliche

Transfusionsbedingte Eisenüberladung: Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit transfusionsbedingter Eisenüberladung entsprechen denen für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Änderungen des Körpergewichts der pädiatrischen Patienten im Laufe der Zeit müssen bei der Dosisberechnung in Betracht gezogen werden.

Bei Kindern mit transfusionsbedingter Eisenüberladung im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist die Bioverfügbarkeit geringer als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Altersgruppe können daher höhere Dosen als bei Erwachsenen erforderlich sein. Trotzdem sollte die Initialdosis die gleiche sein wie bei Erwachsenen, gefolgt von individueller Dosisanpassung.

Nicht-transfusionsbedingte Thalassämie-Syndrome:

Bei pädiatrischen Patienten mit nicht-transfusionsbedingten Thalassämie-Syndromen sollte die Dosierung 7 mg/kg nicht überschreiten. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung von LIC und Serumferritin erforderlich, um eine Überchelierung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich zu den monatlichen Serumferritin-Bestimmungen sollte LIC alle drei Monate bei diesen Patienten überwacht werden, wenn der Serumferritinspiegel < 800 µl ist.

Kinder von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Deferasirox bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Deferasirox wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht und ist bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance < 60 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Deferasirox Holsten wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Dosis deutlich reduziert werden, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung bis zu einer Grenze von 50 % (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), und Deferasirox Holsten muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Leberfunktion sollte bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn, während des ersten Monats alle 2 Wochen und danach monatlich bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden. Für Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Filmtabletten zerkleinert und die gesamte Dosis auf weiche Speisen gestreut, z. B. Joghurt oder Apfelsmus (pürierte Äpfel), gegeben werden. Die Dosis sollte sofort und komplett eingenommen und nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden.

Die Filmtabletten sollten einmal täglich, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit, eingenommen werden und können auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit anderen Eisenchelat-Therapien, da die Sicherheit solcher Kombinationen nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Kreatinin-clearance < 60 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion

Deferasirox wurde nur bei Patienten untersucht, deren Ausgangswert des Serumkreatininspiegels innerhalb des altersentsprechenden Normalbereichs lag.

Während der klinischen Studien traten bei etwa 36 % der Patienten Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33 % bei ≥ 2 aufeinander folgenden Bestimmungen auf. Sie lagen manchmal über dem oberen Normalwert. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig. Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit einem Anstieg des Serumkreatinins fiel der Spiegel ohne Dosisanpassung wieder unter den Wert von 33 %. Beim verbleibenden Drittel sprach der erhöhte Serumkreatininspiegel nicht immer auf eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung an. In manchen Fällen wurde nach einer Dosisreduktion nur eine Stabilisierung der Serumkreatininwerte beobachtet.

Bei der Anwendung von Deferasirox nach Markteinführung wurden Fälle von akutem Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen nach der Markteinführung berichteten Fällen führte die Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer vorübergehenden oder andauernden Dialyse.

Die Gründe für die Anstiege des Serumkreatinins sind noch nicht geklärt. Besondere Aufmerksamkeit sollte daher auf die Überwachung des Serumkreatininspiegels gelegt werden bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und bei Patienten, die hohe Dosen von Deferasirox und/oder niedrige Transfusionsraten (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat oder < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Obwohl in klinischen Studien kein Anstieg der renalen unerwünschten Ereignisse nach einer Steigerung der Dosierung von Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen über 30 mg/kg beobachtet wurde, kann ein erhöhtes Risiko für renale unerwünschte Ereignisse bei Filmtabletten bei Dosierungen über 21 mg/kg nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, den Serumkreatininspiegel vor Beginn der Therapie zweifach zu bestimmen. **Der Serumkreatininspiegel, die Kreatinin-clearance** (bestimmt mittels der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel bei Erwachsenen und mittels der Schwartz-Formel bei Kindern) und/oder Plasma-Cystatin-C-Spiegel **sollten vor Therapiebeginn, während des ersten Monats nach Beginn oder nach einer Änderung der Therapie mit Deferasirox Holsten (einschließlich Wechsel der Darreichungsform) wöchentlich und danach monatlich überprüft werden.** Patienten mit vorbestehenden Nierenschäden und Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben. Bei Patienten, bei denen Diarrhö oder Erbrechen auftritt, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Es gab Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose während der Behandlung mit Deferasirox nach Markteinführung. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen. Das Säure-Base-Gleichgewicht sollte, wenn klinisch angezeigt, bei

diesen Patienten überwacht werden. Eine Unterbrechung der Behandlung mit Deferasirox Holsten sollte für Patienten, die eine metabolische Azidose entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Fälle von schweren Formen der Nierentubulopathie (wie etwa das Fanconi-Syndrom) und Nierenversagen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyper-

ammonämischen Enzephalopathie wurden bei mit Deferasirox behandelten Patienten – hauptsächlich bei Kindern – nach der Markteinführung berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der Deferasirox Holsten-Behandlung ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen.

Tabelle 3 – Dosisanpassung und Unterbrechung der Therapie aufgrund der Überprüfung der Nierenfunktion

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Vor Therapiebeginn	Zweimalig (2x)	und	Einmalig (1x)
Kontraindiziert			< 60 ml/min
Überprüfung – Im ersten Monat nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform) – Danach	Wöchentlich	und	Wöchentlich
	Monatlich	und	Monatlich
Reduktion der täglichen Dosis um 7 mg/kg/Tag (Darreichungsform Filmtablette), falls folgende Nierenwerte bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden und nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden können			
Erwachsene Patienten	> 33 % über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Pädiatrische Patienten	> altersgerechter ULN**	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Nach Dosisreduktion ist die Behandlung zu unterbrechen, falls			
Erwachsene und pädiatrische Patienten	Wert bleibt > 33 % über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
*LLN: unterer Wert des Normbereichs (lower limit of the normal range) **ULN: oberer Wert des Normbereichs (upper limit of the normal range)			

Nach einer Unterbrechung kann die Behandlung in Abhängigkeit von den individuellen klinischen Umständen wieder aufgenommen werden.

Eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung kann auch beim Auftreten von abnormen Werten der tubulären Marker und/oder soweit klinisch angezeigt in Erwägung gezogen werden:

- Proteinurie (Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn und danach monatlich durchgeführt werden)
- Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten und erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie (bei Bedarf überwachen).

Über eine renale Tubulopathie wurde vorwiegend bei Kindern und

Jugendlichen mit Beta-Thalassämie berichtet, die mit Deferasirox behandelt wurden.

Patienten sollten an einen Nierenspezialisten überwiesen werden und weitere spezielle Untersuchungen (wie z. B. Nierenbiopsie) können in Erwägung gezogen werden, falls trotz Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung folgende Ereignisse auftreten:

- Serumkreatinin bleibt signifikant erhöht und
- dauerhaft abnorme Werte eines anderen Markers der Nierenfunktion (z. B. Proteinurie, Fanconi-Syndrom).

Leberfunktion

Bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, wurden erhöhte Leberwerte beobachtet. Nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Deferasirox be-

handelt wurden, Fälle von Leberversagen, einige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie können bei mit Deferasirox behandelten Patienten, insbesondere bei Kindern, auftreten. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der Deferasirox Holsten-Behandlung ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen. Bei Patienten, die unter einem Flüssigkeitsverlust (wie Durchfall oder Erbrechen) leiden, insbesondere bei akut erkrankten Kindern, sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Die meisten Berichte von Leberversagen betrafen Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, einschließlich vorbestehender

chronischer Lebererkrankungen (inklusive Leberzirrhose und Hepatitis C) sowie Multiorganversagen. Die Rolle von Deferasirox als ein mitwirkender oder verstärkender Faktor kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, Serumtransaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase vor Behandlungsbe-

ginn, alle 2 Wochen innerhalb des ersten Monats und danach monatlich zu überprüfen. Tritt ein anhaltender und progressiver Anstieg der Serumtransaminasen auf, der sich nicht auf andere Ursachen zurückführen lässt, sollte die Behandlung mit Deferasirox Holsten unterbrochen werden. Nachdem die Ursache der pathologischen Werte der Leberfunktionstests geklärt ist

oder nach deren Normalisierung, kann eine vorsichtige Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden.

Deferasirox Holsten wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 4 – Zusammenfassung des empfohlenen Sicherheits-Monitorings

Untersuchung	Häufigkeit
Serumkreatinin	Vor Beginn der Therapie zweifach. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Kreatinin-clearance und/oder Plasma-Cystatin-C	Vor Beginn der Therapie. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Proteinurie	Vor Beginn der Therapie. Danach monatlich
Andere Marker der renalen Tubulusfunktion (wie z. B. Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten, erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie)	Bei Bedarf.
Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase	Vor Behandlungsbeginn. Alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsmonats. Danach monatlich.
Hörtest und augenärztliche Untersuchung	Vor Behandlungsbeginn. Danach jährlich.
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung	Vor Beginn der Therapie. Jährlich bei pädiatrischen Patienten.

Bei Patienten mit einer geringen Lebenserwartung (z. B. myelodysplastisches Syndrom der Hoch-Risikogruppe), insbesondere wenn Begleiterkrankungen das Risiko von unerwünschten Ereignissen erhöhen könnten, kann der Nutzen von Deferasirox Holsten eingeschränkt und geringer sein als die Risiken. Deshalb wird die Behandlung dieser Patienten mit Deferasirox Holsten nicht empfohlen.

Wegen des häufigeren Auftretens von Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö) ist bei älteren Patienten erhöhte Vorsicht geboten.

Daten von Kindern mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie sind sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Als Folge davon, sollte eine Therapie mit Deferasirox Holsten engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbe-

ladung in der pädiatrischen Population zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie mit Deferasirox Holsten behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung in diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei Patienten, einschließlich Kindern und Jugendlichen, die Deferasirox erhielten, wurden Ulzerationen und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt berichtet. Bei einigen Patienten wurden multiple Ulzera beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es gab Berichte von Ulzera mit einhergehender Magen-Darm-Perforation. Es liegen ebenfalls Berichte über gastrointestinale Hämorrhagien mit letalem Ausgang vor, vor allem bei älteren Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen und/oder nied-

riger Thrombozytenzahl. Ärzte und Patienten sollten aufmerksam auf Anzeichen und Symptome von gastrointestinalen Ulzera und Blutungen während einer Behandlung mit Deferasirox Holsten achten. Im Falle einer gastrointestinalen Ulzeration oder Blutung sollte Deferasirox Holsten abgesetzt werden und eine zusätzliche Untersuchung und Behandlung muss umgehend eingeleitet werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Deferasirox Holsten zusammen mit Substanzen, die ein bekanntes ulzerogenes Potenzial besitzen, einnehmen, wie z. B. NSAIDs, Kortikosteroide oder orale Bisphosphonate, sowie bei Patienten, die Antikoagulantien erhalten, und bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 50.000/mm³ (50 x 10⁹/l) (siehe Abschnitt 4.5).

Erkrankungen der Haut

Unter der Behandlung mit Deferasirox Holsten können Hautausschläge

auftreten. Die Ausschläge bilden sich in den meisten Fällen spontan zurück. Wenn eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich ist, kann eine erneute Behandlung nach Rückbildung der Hautausschläge mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden. In schweren Fällen kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer kurzzeitigen Gabe oraler Steroide kombiniert werden. Es wurden schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet. Falls der Verdacht auf eine SCAR besteht, sollte Deferasirox Holsten sofort abgesetzt und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Bei der Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen informiert werden und sie sollten engmaschig überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angioödem) berichtet bei Patienten, die Deferasirox angewendet haben. Dabei traten die Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Monats der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Reaktionen auftreten, sollte Deferasirox Holsten abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Deferasirox sollte bei Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten ist, wegen des Risikos eines anaphylaktischen Schocks nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Seh- und Hörvermögen

Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ein Hörtest und eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich Spiegelung des Augenhintergrunds) werden vor Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) empfohlen. Beim Auftreten von

Störungen während der Behandlung kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Erkrankungen des Blutes

Es gibt Berichte nach der Markteinführung über das Auftreten von Leukopenien, Thrombozytopenien oder Panzytopenien (bzw. einer Verschlechterung dieser Zytopenien) und von verschlimmerten Anämien bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden. Die meisten dieser Patienten hatten vorbestehende hämatologische Erkrankungen, die häufig mit einem Knochenmarksversagen einhergehen. Allerdings kann eine mitverursachende oder verstärkende Rolle nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die eine ungeklärte Zytopenie entwickeln, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Andere Hinweise

Es wird eine monatliche Bestimmung des Serumferritins empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und eine Überchelierung zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisreduktion oder eine engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritinspiegel in Behandlungsphasen mit hohen Dosen, und wenn der Serumferritinspiegel nahe am Zielbereich liegt, wird empfohlen. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l (bei transfusionsbedingter Eisenüberladung) oder unter 300 µg/l (bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen) fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Ergebnisse der Bestimmungen von Serumkreatinin, Serumferritin und Serumtransaminasen sollten festgehalten und regelmäßig auf Trends untersucht werden.

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch sollten als allgemeine Vorsichtsmaßnahme bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung vor

Beginn der Therapie und in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) überprüft werden.

Kardiale Dysfunktion ist eine bekannte Komplikation der schweren Eisenüberladung. Die kardiale Funktion sollte bei Patienten mit schwerer Eisenüberladung während einer Langzeitbehandlung mit Deferasirox Holsten überprüft werden.

Deferasirox Holsten enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Deferasirox Holsten nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von Deferasirox in Kombination mit anderen Eisenchelatoren ist nicht belegt. Deshalb darf es nicht mit anderen Eisenchelat-Therapien kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die C_{max} von Deferasirox-Filmtabletten war bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit (um 29 %) erhöht. Deferasirox Holsten Filmtabletten können entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wirkstoffe, die die systemische Bioverfügbarkeit von Deferasirox verringern können

Der Metabolismus von Deferasirox ist abhängig von UGT-Enzymen. In einer Studie an gesunden Probanden resultierte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox (Einzeldosis von 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem starken UGT-Induktor Rifampicin (wiederholte Gabe von 600 mg/Tag) in einem Abfall der Deferasirox-Verfügbarkeit um 44 % (90 %-KI: 37 % – 51 %). Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit starken UGT-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Ritonavir) zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Deferasirox führen.

Das Serumferritin des Patienten sollte während und nach der Kombination überprüft und die Dosis von Deferasirox Holsten bei Bedarf angepasst werden.

In einer mechanistischen Studie zur Bestimmung des Anteils der enterohepatischen Wiederaufnahme verringerte Colestyramin signifikant die Bioverfügbarkeit von Deferasirox (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit Midazolam und anderen Wirkstoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Midazolam (ein CYP3A4-Untersuchungssubstrat) zu einer Abnahme der Exposition von Midazolam um 17 % (90 %-KI: 8 % – 26 %). Klinisch kann dieser Effekt möglicherweise stärker ausgeprägt sein. Daher ist wegen einer möglichen Abnahme der Wirksamkeit Vorsicht geboten, wenn Deferasirox mit Substanzen kombiniert wird, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Ciclosporin, Simvastatin, hormonelle Kontrazeptiva, Bepridil, Ergotamin).

Wechselwirkungen mit Repaglinid und anderen Wirkstoffen, die über CYP2C8 metabolisiert werden

In einer Studie an gesunden Probanden wurden durch die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als einem gemäßigten CYP2C8-Inhibitor (täglich 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) mit Repaglinid, einem CYP2C8-Substrat, gegeben als Einzeldosis von 0,5 mg, die AUC von Repaglinid um das 2,3-Fache (90 %-KI [2,03 – 2,63]) bzw. die C_{max} um das 1,6-Fache (90 %-KI [1,42 – 1,84]) erhöht. Da die Wechselwirkung nicht mit höheren Dosierungen als 0,5 mg für Repaglinid ermittelt wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Repaglinid vermieden werden. Wenn die Kombination notwendig zu sein scheint, sollten ein sorgfältiges klinisches Monitoring und die Überwachung der Glukosespiegel durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP2C8-Substraten wie Paclitaxel kann nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkungen mit Theophyllin und anderen Wirkstoffen, die über CYP1A2 metabolisiert werden

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als ein CYP1A2-Inhibitor (wiederholte Gabe von 30 mg/kg/Tag als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem CYP1A2-Substrat Theophyllin (Einzeldosis von 120 mg) zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um 84 % (90 %-KI: 73 % bis 95 %). Die C_{max} war nach einer Einzeldosis nicht beeinträchtigt, allerdings wird erwartet, dass ein Anstieg der C_{max} von Theophyllin bei dauerhafter Gabe eintritt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Theophyllin nicht empfohlen. Falls Deferasirox und Theophyllin gleichzeitig angewendet werden, sollten die Überwachung der Theophyllin-Konzentration und eine Dosisreduktion von Theophyllin in Betracht gezogen werden. Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP1A2-Substraten kann nicht ausgeschlossen werden. Für Substanzen, die hauptsächlich durch CYP1A2 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Index besitzen (z. B. Clozapin, Tizanidin), gelten die gleichen Empfehlungen wie für Theophyllin.

Weitere Informationen

Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und aluminiumhaltigen Antazida wurde nicht systematisch untersucht. Obwohl Deferasirox eine geringere Affinität zu Aluminium hat als zu Eisen, wird nicht empfohlen, Deferasirox-Tabletten zusammen mit aluminiumhaltigen Antazida einzunehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Substanzen mit bekanntem ulzerogenem Potenzial, wie NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure in hohen Dosen), Kortikosteroiden oder oralen Bisphosphonaten, kann das Risiko einer gastrointestinalen Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Antikoagulantien kann auch das gastrointestinale Blutungsrisiko erhöhen. Es ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.

Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und Busulfan ergab eine erhöhte Busulfan-Exposition (AUC), jedoch ist

der Mechanismus dieser Wechselwirkung unklar. Falls möglich, sollte die Pharmakokinetik (AUC, Clearance) einer Busulfan-Testdosis ermittelt werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Deferasirox liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei maternaltoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Zur Vorsicht wird empfohlen, Deferasirox Holsten während der Schwangerschaft nicht zu verwenden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Deferasirox Holsten kann die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Deferasirox Holsten behandelt werden, wird empfohlen, zusätzliche oder alternative nicht-hormonale Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

Stillzeit

In Tierstudien ist Deferasirox rasch und in erheblichem Ausmaß in die Muttermilch übergetreten. Es wurden keine Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Deferasirox beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Während der Einnahme von Deferasirox Holsten wird empfohlen, nicht zu stillen.

Fertilität

Beim Menschen sind keine Fertilitätsdaten vorhanden. Bei Tieren wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Deferasirox Holsten hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit Schwindel, der gelegentlich als Nebenwirkung auftritt, sollten vorsichtig sein, wenn sie

am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Als häufigste Nebenwirkungen während der Langzeitbehandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten in klinischen Studien, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt wurden, wurden gastrointestinale Beschwerden (hauptsächlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Bauchschmerzen) und Hautausschlag beobachtet. Diarrhö wird bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und bei älteren Patienten häufiger berichtet. Diese Reaktionen sind dosisabhängig, meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt, im Allgemeinen vorübergehend und bilden sich auch unter fortdauernder Behandlung meistens zurück.

In den klinischen Studien traten dosisabhängige Erhöhungen des Serumkreatininspiegels bei etwa 36 % der Patienten auf, wobei diese meistens innerhalb des Normalwerts lagen. Abnahmen der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte wurden bei erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung während des ersten Behandlungsjahres beobachtet. Es gibt jedoch Hinweise, dass es zu keinen weiteren Abnahmen in den darauffolgenden Behandlungsjahren kommt. Erhöhungen der Lebertransaminasen wurden berichtet. Es wird empfohlen, das Sicherheits-Monitoring von Nieren- und Leberwerten einzuplanen. Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) treten gelegentlich auf und jährliche Untersuchungen werden ebenfalls empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Deferasirox berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß den folgenden Kategorien aufgelistet: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5 – Tabellarische Liste der Nebenwirkungen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt:	Panzytopenie ¹ , Thrombozytopenie ¹ , verschlimmerte Anämie ¹ , Neutropenie ¹
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem) ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt:	Metabolische Azidose ¹
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Angstzustände, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerz
Gelegentlich:	Schwindel
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Katarakt, Makulopathie
Selten:	Entzündung des Sehnervs
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Taubheit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Laryngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie
Gelegentlich:	Gastrointestinale Blutungen, Magengeschwür (einschließlich multipler Ulzera), Zwölffingerdarmgeschwür, Gastritis
Selten:	Ösophagitis
Nicht bekannt:	Gastrointestinale Perforation ¹ , akute Pankreatitis ¹
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen

Tabelle 5 – Tabellarische Liste der Nebenwirkungen	
Gelegentlich:	Hepatitis, Cholelithiasis
Nicht bekannt:	Leberversagen ^{1, 2}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag, Juckreiz
Gelegentlich:	Pigmentierungsstörung
Selten:	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Nicht bekannt:	Stevens-Johnson-Syndrom ¹ , Hypersensitivitätsvaskulitis ¹ , Urtikaria ¹ , Erythema multiforme ¹ , Alopezie ¹ , toxische epidermale Nekrolyse (TEN) ¹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig:	Erhöhtes Serumkreatinin
Häufig:	Proteinurie
Gelegentlich:	Renal-tubuläre Störung ² (erworbenes Fanconi-Syndrom), Glukosurie
Nicht bekannt:	Akutes Nierenversagen ^{1, 2} , tubulointerstitielle Nephritis ¹ , Nephrolithiasis ¹ , renale tubuläre Nekrose ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Fieber, Ödeme, Müdigkeit
<small>1 Nebenwirkungen, die bei der Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden. Sie stammen aus der Spontanerfassung, bei der es nicht immer möglich ist, verlässliche Häufigkeiten anzugeben oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels herzustellen. 2 Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie wurden berichtet.</small>	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gallensteine und damit verbundene Gallenerkrankungen wurden bei etwa 2 % der Patienten berichtet. Ein Anstieg der Lebertransaminasen wurde als Nebenwirkung bei 2 % der Patienten berichtet. Eine auf Hepatitis hinweisende Transaminasenerhöhung auf mehr als den 10-fachen oberen Normalwert ist gelegentlich (0,3 %) aufgetreten. Bei der Anwendung nach der Markteinführung wurde unter der Therapie mit der Deferasirox Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Fälle von schwerer akuter Pankreatitis ohne dokumentierten zugrundeliegenden Zustand der Galle beobachtet. Wie bei anderen Eisenchelat-Therapien gab es auch unter der Behandlung mit Deferasirox gelegentlich Berichte über einen Hörverlust im hohen Frequenzbereich und Linsentrübung (frühe Katarakte) (siehe Abschnitt 4.4).

Kreatinin-Clearance bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

In einer retrospektiven Meta-Analyse von 2.102 erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung, die in zwei randomisierten klinischen Studien und vier offenen Studien mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bis zu einer Dauer von fünf Jahren behandelt wurden, wurde während des ersten Behandlungsjahres eine mittlere Abnahme der Kreatinin-Clearance von 13,2 % (95 %-KI: – 14,4 % bis – 12,1 %; n = 935) bei erwachsenen Patienten und 9,9 % (95 %-KI: – 11,1 % bis – 8,6 %; n = 1142) bei pädiatrischen Patienten beobachtet. Bei 250 Patienten, die bis zu fünf Jahre lang nachbeobachtet wurden, wurde keine weitere Abnahme der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte beobachtet.

Klinische Studien bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

In einer einjährigen Studie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung (Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag) waren Diarrhö (9,1 %), Hautausschlag (9,1 %) und Übelkeit (7,3 %) die am häufigsten berichte-

ten unerwünschten Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Abnorme Werte des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance wurden bei 5,5 % bzw. 1,8 % der Patienten berichtet. Erhöhungen der Lebertransaminasen um mehr als das 2-Fache gegenüber dem Ausgangswert und um das 5-Fache über dem Normalwert wurden bei 1,8 % der Patienten berichtet.

Kinder und Jugendliche

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhö wird bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren häufiger berichtet als bei älteren Patienten.

Eine renale Tubulopathie wurde hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen mit einer Beta-Thalassämie berichtet, die mit Deferasirox behandelt wurden. Berichten nach der Markteinführung zufolge trat die Mehrzahl der Fälle von metabolischer Azidose bei Kindern im Zusammenhang mit einem Fanconi-Syndrom auf.

Akute Pankreatitis wurde insbesondere bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Frühe Anzeichen einer akuten Überdosierung sind gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Es wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen berichtet, einschließlich Fälle von erhöhten Leberenzym- und Kreatininwerten, die sich nach Behandlungsabbruch wieder normalisierten. Eine fälschlicherweise verabreichte Einzeldosis von 90 mg/kg führte zum Fanconi-Syndrom, das sich nach der Behandlung auflöste.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Deferasirox. Für die Behandlung einer Überdosierung sind Standardmaßnahmen und, soweit medizinisch sinnvoll, eine symptomatische Behandlung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen-Chelatbildner, ATC-Code: V03AC03

Wirkmechanismus

Deferasirox ist ein oral wirksamer Chelator mit hoher Selektivität für dreiwertiges Eisen. Es handelt sich um einen dreiarmligen Liganden, der mit hoher Affinität Eisen im Verhältnis 2:1 bindet. Deferasirox fördert die Ausscheidung von Eisen, vorwiegend über die Fäzes. Deferasirox hat eine geringe Affinität zu Zink und Kupfer und verursacht keine dauerhaft niedrigen Serumspiegel dieser Metalle.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie zum Metabolismus des Eisengleichgewichts bei erwachsenen Thalassämie-Patienten mit Eisenüberladung bewirkte Deferasirox in täglichen Dosen von 10, 20 und 40 mg/kg (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) eine Nettoausscheidung von 0,119, 0,329 und 0,445 mg Fe/kg Körpergewicht/Tag.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zur Wirksamkeit wurden mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt.

Deferasirox wurde bei 411 erwachsenen Patienten (Alter \geq 16 Jahre) und 292 pädiatrischen Patienten (2 bis < 16 Jahre) mit Eisenüberladung auf Grund von Bluttransfusionen untersucht. Von den pädiatrischen Patienten waren 52 zwischen 2 und 5 Jahre alt. Die zu Grunde liegenden Erkrankungen, die Bluttransfusionen erforderlich machten, schlossen Beta-Thalassämie, Sichelzellanämie und andere angeborene oder erworbene Anämien (myelodysplastische Syndrome, Diamond-Blackfan-Syndrom, aplastische Anämie und andere sehr seltene Anämien) ein.

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Beta-Thalassämie und häufigen Transfusionen führte die tägliche Behandlung mit der Deferasirox-Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung 20 und 30 mg/kg während eines Jahres zur Abnahme der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen; die Eisenkonzentration in der Leber nahm durchschnittlich um 0,4 bzw. 8,9 mg Fe/g Leber (Trockengewicht der Biopsie) ab, und das Serumferritin um durchschnittlich 36 bzw. 926 μ g/l. Bei den gleichen Dosierungen betrug der Quotient Eisenausscheidung: Eisenzufuhr 1,02 (Hinweis auf ausgeglichene Eisenbilanz) bzw. 1,67 (Hinweis auf Eisnelimination). Deferasirox bewirkte bei Patienten mit anderen Anämien und Eisenüberladung ein vergleichbares Ansprechen. Tägliche Dosen von 10 mg/kg (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr konnten die Eisenkonzentration in der Leber und die Serumferritinspiegel aufrecht erhalten und bewirkten eine ausgeglichene Eisen-

bilanz bei Patienten mit unregelmäßigen oder Austausch-Transfusionen. Monatlich bestimmtes Serumferritin spiegelte Veränderungen der Eisenkonzentration in der Leber wider. Dies deutet darauf hin, dass der Verlauf des Serumferritins zur Überwachung des Ansprechens auf die Therapie verwendet werden kann. Begrenzte klinische Daten (29 Patienten mit normaler Herzfunktion zu Behandlungsbeginn) mit MRT deuten darauf hin, dass die Behandlung mit 10 – 30 mg/kg/Tag Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr auch den Eisenspiegel im Herz senken kann (MRT T2* stieg durchschnittlich von 18,3 auf 23,0 Millisekunden).

Die primäre Auswertung der pivotalen Vergleichsstudie an 586 Patienten mit Beta-Thalassämie und transfusionsbedingter Eisenüberladung zeigte bei der Analyse der gesamten Patientenpopulation keine Nicht-Unterlegenheit von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu Deferoxamin. In einer nachträglichen Analyse dieser Studie zeigte sich, dass in der Subgruppe von Patienten mit einer Lebereisenkonzentration \geq 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (20 und 30 mg/kg) oder Deferoxamin (35 bis \geq 50 mg/kg) behandelt wurden, die Nicht-Unterlegenheitskriterien erreicht wurden. Bei Patienten mit einer Lebereisenkonzentration < 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (5 und 10 mg/kg) oder Deferoxamin (20 bis 35 mg/kg) behandelt wurden, wurde die Nicht-Unterlegenheit jedoch nicht bestätigt auf Grund des Ungleichgewichts in der Dosierung der beiden Chelatoren. Dieses Ungleichgewicht trat auf, weil Patienten unter Deferoxamin auf ihrer Dosierung vor Beginn der Studie bleiben konnten, selbst wenn diese höher war als die im Studienprotokoll festgelegte Dosis. An dieser pivotalen Studie nahmen 56 Patienten unter 6 Jahren teil, von denen 28 Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhielten.

In den präklinischen und klinischen Studien zeigte sich, dass Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Sus-

pension zum Einnehmen so effektiv wie Deferoxamin sein können, wenn sie in einem Dosisverhältnis von 2:1 angewendet werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen entspricht numerisch der Hälfte der Deferoxamin-Dosis). Bei Deferasirox-Filmtabletten kann ein Dosisverhältnis von 3:1 in Betracht gezogen werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Filmtabletten entspricht numerisch einem Drittel der Deferoxamin-Dosis). Diese Dosisempfehlung wurde jedoch nicht prospektiv in den klinischen Studien untersucht.

Weiterhin wurde mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung bis zu 20 und 30 mg/kg bei Patienten mit verschiedenen seltenen Anämien oder Sichelzellerkrankung und einer Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g Trockengewicht eine Reduktion des Lebereisengehalts und des Serumferritins wie bei Patienten mit Beta-Thalassämie erzielt.

Eine placebokontrollierte randomisierte Studie wurde an 225 Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (Low/Int-1-Risiko) und transfusionsbedingter Eisenüberladung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass es einen positiven Einfluss von Deferasirox auf das ereignisfreie Überleben (EFS, ein zusammengesetzter Endpunkt einschließlich nicht tödlicher Herz- oder Leberereignisse) und den Serumferritinspiegel gibt. Das Sicherheitsprofil entsprach früheren Studien mit erwachsenen MDS-Patienten.

In einer 5-jährigen Beobachtungsstudie, bei der 267 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren (bei Einschluss in die Studie) mit transfusionsbedingter Hämochromatose Deferasirox erhielten, gab es bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren im Vergleich zur Gesamtpopulation der Erwachsenen und der älteren Kinder und Jugendlichen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede beim Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Deferasirox. Eingeschlossen sind dabei Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33 %, die zusätzlich bei ≥ 2 aufeinander folgenden Bestimmungen über dem Normalwert lagen, bei 3,1 % der Patienten und die Erhö-

hung der Alanin-Aminotransferase (ALT) um das 5-Fache über dem Normalwert bei 4,3 % der Patienten. Einzelne Fälle von Erhöhung der ALT und der Aspartat-Aminotransferase wurden bei 20,0 % bzw. 8,3 % der 145 Patienten berichtet, die die Studie abgeschlossen haben.

In einer Studie, in der die Sicherheit von Deferasirox-Filmtabletten und von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen untersucht wurde, wurden 173 erwachsene und pädiatrische Patienten mit transfusionsabhängiger Thalassämie oder myelodysplastischem Syndrom 24 Wochen lang behandelt. Ein vergleichbares Sicherheitsprofil für die Filmtabletten und die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurde beobachtet.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung wurde die Behandlung mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Ein-Jahresstudie bewertet. Die Studie verglich die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis von 5 und 10 mg/kg/Tag, 55 Patienten in jedem Arm) mit dem passenden Placebo (56 Patienten). Die Studie schloss 145 Erwachsene und 21 pädiatrische Patienten ein. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Änderung der Lebereisenkonzentration (LIC) von Behandlungsbeginn nach 12 Monaten Behandlung. Einer der sekundären Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Serumferritins zwischen Behandlungsbeginn und vierstem Quartal. Bei einer Startdosis von 10 mg/kg/Tag führten Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Reduktion der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen. Durchschnittlich reduzierte sich die Eisenkonzentration in der Leber um $-3,80$ mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um $0,38$ mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Placebo ($p < 0,001$) behandelt wurden. Durchschnittlich reduzierte

sich Serumferritin um $-222,0$ $\mu\text{g/l}$ bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um 115 $\mu\text{g/l}$ bei Patienten, die mit Placebo ($p < 0,001$) behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform der Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach Anpassung der Stärke war die Darreichungsform der Filmtabletten (360 mg Stärke) vergleichbar mit Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (500 mg Stärke) hinsichtlich der mittleren Fläche unter der Kurve (AUC) der Plasmakonzentration im zeitlichen Verlauf im nüchternen Zustand. C_{max} war um 30 % erhöht (90 %-KI: 20,3 %–40,0 %); eine Analyse der klinischen Exposition und Reaktion zeigte keinen Hinweis auf klinische relevante Effekte eines solchen Anstiegs.

Resorption

Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) wird nach oraler Gabe mit einer durchschnittlichen Zeit von etwa 1,5 bis 4 Stunden bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (t_{max}) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit (AUC) von Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) beträgt etwa 70 % im Vergleich zur intravenösen Gabe. Die absolute Bioverfügbarkeit der Darreichungsform Filmtablette wurde nicht bestimmt. Die Bioverfügbarkeit von Deferasirox-Filmtabletten war 36 % höher als die der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Eine Studie zur Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln, bei der gesunden Probanden die Filmtabletten im nüchternen Zustand, mit einer fettarmen (Fettgehalt < 10 % der Kalorien) oder fettreichen (Fettgehalt > 50 % der Kalorien) Mahlzeit gegeben wurden, zeigte, dass AUC und C_{max} nach einer fettarmen Mahlzeit geringfügig abnahmen (um 11 % bzw. 16 %). Nach einer fettreichen Mahlzeit waren AUC und C_{max} er-

höht (um 18 % bzw. 29 %). Die C_{\max} -Anstiege infolge der Änderung der Darreichungsform und aufgrund des Einflusses einer fettreichen Mahlzeit können additiv sein; daher wird empfohlen, die Filmtabletten entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit einzunehmen.

Verteilung

Deferasirox wird in hohem Maße (99 %) an Plasmaproteine gebunden, fast ausschließlich an Serumalbumin, und hat ein geringes Verteilungsvolumen von ungefähr 14 l bei Erwachsenen.

Biotransformation

Der Hauptstoffwechselweg von Deferasirox besteht in einer Glukuronidierung mit nachfolgender biliärer Ausscheidung. Es erfolgt wahrscheinlich eine Dekonjugation von Glukuroniden im Darm mit nachfolgender Reabsorption (entero-hepatischer Kreislauf). In einer klinischen Prüfung mit gesunden Freiwilligen führte die Einnahme von Colestyramin nach einer Einmaldosis Deferasirox zu einem Abfall der Bioverfügbarkeit von Deferasirox (AUC) um 45 %.

Deferasirox wird hauptsächlich durch UGT1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A3 glukuronidiert. Der durch CYP450 katalysierte (oxidative) Metabolismus von Deferasirox ist beim Menschen gering (ca. 8 %). In vitro wurde keine Hemmung des Deferasirox-Metabolismus durch Hydroxyharnstoff beobachtet.

Elimination

Deferasirox und seine Metaboliten werden vorwiegend (84 % der Dosis) in den Fäzes ausgeschieden. Die renale Exkretion von Deferasirox und seinen Metaboliten ist minimal (8 % der Dosis). Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 8 bis 16 Stunden. Die Transportproteine MRP2 und MXR (BCRP) sind an der biliären Ausscheidung von Deferasirox beteiligt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die C_{\max} und $AUC_{0-24\text{ h}}$ von Deferasirox nehmen im Steady-State annähernd linear zur Dosis zu. Nach Mehrfachdosierung erhöhte sich die Exposition um den Kumulationsfaktor 1,3 bis 2,3.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

Die Gesamtbioverfügbarkeit war bei Jugendlichen (12 bis ≤ 17 Jahre) und Kindern (2 bis < 12 Jahre) nach einmaliger und mehrfacher Gabe von Deferasirox geringer als bei erwachsenen Patienten. Bei Kindern unter 6 Jahren war die Exposition ungefähr 50 % geringer als bei Erwachsenen. Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Geschlecht

Frauen haben im Vergleich zu Männern eine leicht erniedrigte apparente Clearance (um 17,5 %). Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) wurde die Pharmakokinetik von Deferasirox nicht untersucht.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Das pharmakokinetische Verhalten von Deferasirox wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Deferasirox wurde durch Erhöhung der Lebertransaminasen bis zum 5-Fachen des oberen Normwerts nicht beeinflusst.

In einer klinischen Studie, in der Einzeldosen von 20 mg/kg Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet wurden, war der durchschnittliche Plasmaspiegel bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bzw. mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung um 16 % bzw. um 76 % im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion erhöht. Die durchschnittliche C_{\max} von Deferasirox war bei Studienteilnehmern mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 22 % erhöht. Die Bioverfügbarkeit war bei einem Studienteilnehmer mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) um das 2,8-Fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe,

Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die wichtigsten Befunde waren Nephrotoxizität und Trübung der Augenlinse (Katarakt). Bei neugeborenen und jungen Tieren waren die Befunde ähnlich. Als hauptsächliche Ursache der Nephrotoxizität wird der Eisenmangel bei Tieren angesehen, die vorher nicht mit Eisen überladen waren.

In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität waren negativ (Ames-Test, Chromosomen-Aberrations-Test), während Deferasirox in letalen Dosen in vivo die Bildung von Mikronuklei im Knochenmark, aber nicht in der Leber, von nicht eisenbeladenen Ratten verursachte. In eisenvorbeladenen Ratten wurden derartige Effekte nicht beobachtet. Deferasirox war bei Gabe an Ratten in einer Zweijahresstudie und an transgene p53+/-heterozygote Mäuse in einer Sechsmontatsstudie nicht karzinogen.

Die potenzielle Toxizität auf die reproduktive Funktion wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Deferasirox war nicht teratogen, führte aber in hohen Dosen, die für das nicht eisenüberladene Muttertier stark toxisch waren, zu einer erhöhten Inzidenz von Skelettveränderungen und Totgeburten bei Ratten. Auf die Fertilität oder die reproduktive Funktion hatte Deferasirox keine weiteren Auswirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (Typ 101)
Mikrokristalline Cellulose (Typ 102)
Povidon K-30
Crospovidon (Typ A)
Crospovidon (Typ B)
Poloxamer 188
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose (E-464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen und Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen.

Einzelpackungen mit 30 oder 90 Filmtabletten. Die Blisterfolie kann perforiert oder nicht perforiert sein.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31 – 35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202922.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16.04.2020

Datum der Verlängerung der Zulassung:
22.02.2024

10. STAND DER INFORMATION

09.2022

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deferasirox Holsten 180 mg Filmtabletten

Deferasirox

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 180 mg Deferasirox.

Jede Filmtablette enthält 2,31 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Mittelblaue, ovale, bikonvexe Filmtablette, ungefähre Maße der Tablette 13 mm x 7 mm, Prägung D7FX auf einer Seite und 180 auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Deferasirox Holsten ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.

Deferasirox Holsten ist auch angezeigt zur Behandlung der

chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:

- bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.

Deferasirox Holsten ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Deferasirox Holsten sollte von Ärzten eingeleitet und fortgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung der chronischen Eisenüberladung haben.

Dosierung

Transfusionsbedingte Eisenüberladung

Es wird empfohlen, dass die Behandlung nach der Transfusion von etwa 20 Einheiten Erythrozytenkonzentrat (EK) (ca. 100 ml/kg) oder bei klinischem Hinweis auf eine chronische Eisenüberladung (z. B. Serumferritin > 1.000 µg/l) begonnen wird. Die Dosierung (in mg/kg) muss errechnet und auf die nächste verfügbare Tablettenstärke gerundet werden.

Die Ziele der Eisenchelate-Therapie bestehen in der Entfernung der Eisenmenge, die transfundiert wird und wenn erforderlich in der Reduzierung der vorhandenen Eisenüberladung.

Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (siehe Abschnitt 5.2). Bei einer Umstellung von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Filmtabletten sollte die Dosis der Filmtabletten um 30 % geringer sein als die Dosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten.

Die entsprechenden Dosen sind für die verschiedenen Darreichungsformen aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

Tabelle 1 – Empfohlene Dosierungen bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

	Filmtabletten/ Granulat	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Transfusionen		Serumferritin
Initialdosis	14 mg/kg/Tag	20 mg/kg/Tag	Nach 20 Einheiten EK (ca. 100 ml/kg)	oder	> 1.000 µg/l
Alternative Initialdosen	21 mg/kg/Tag	30 mg/kg/Tag	> 14 ml/kg/Monat von EK (ca. > 4 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)		
	7 mg/kg/Tag	10 mg/kg/Tag	< 7 ml/kg/Monat von EK (ca. < 2 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)		
Für Patienten, die gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind	Ein Drittel der Deferoxamin-Dosis	Die Hälfte der Deferoxamin-Dosis			
Überwachung					Monatlich
Zielbereich					500–1.000 µg/l

Tabelle 1 – Empfohlene Dosierungen bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

	Filmtabletten/ Granulat	Tabletten zur Herstel- lung einer Suspension zum Einnehmen	Transfusionen	Serumferritin
Anpassungsschritte (alle 3–6 Monate)	Dosissteigerung			
	3,5–7 mg/kg/Tag Bis zu 28 mg/kg/Tag	5–10 mg/kg/Tag Bis zu 40 mg/kg/Tag		> 2.500 µg/l
	Dosisreduktion			
	3,5–7 mg/kg/Tag Bei Patienten, die mit Dosen > 21 mg/kg/Tag behandelt wurden	5–10 mg/kg/Tag Bei Patienten, die mit Dosen > 30 mg/kg/Tag behandelt wurden		< 2.500 µg/l
	Sobald Zielbereich erreicht ist			500–1.000 µg/l
Maximaldosis	28 mg/kg/Tag	40 mg/kg/Tag		
Unterbrechung erwägen				< 500 µg/l

Initialdosis

Die empfohlene initiale Tagesdosis von Deferasirox Holsten Filmtabletten beträgt 14 mg/kg Körpergewicht.

Eine initiale Tagesdosis von 21 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Reduktion erhöhter Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem mehr als 14 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten.

Eine initiale Tagesdosis von 7 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen keine Reduktion der Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem weniger als 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Das Ansprechen des Patienten muss überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patienten, die bereits gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind, sollte eine Anfangsdosis von Deferasirox Holsten Filmtabletten in Erwägung gezogen werden, die numerisch einem Drittel der Dosis von Deferoxamin entspricht (z. B. könnte ein Patient, der 40 mg/kg/Tag Deferoxamin an 5 Tagen in der Woche [oder eine äquivalente Dosis] erhält, auf eine tägliche Anfangsdosis von 14 mg/kg/Tag Deferasirox Holsten Filmtabletten umgestellt werden). Wenn daraus eine tägliche

Dosis unter 14 mg/kg Körpergewicht resultiert, muss das Ansprechen des Patienten überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, falls keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin einmal monatlich zu bestimmen und die Deferasirox Holsten-Dosis, sofern erforderlich, alle 3 bis 6 Monate entsprechend dem Trend des Serumferritins anzupassen. Dosisanpassungen können in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg vorgenommen werden und sind an dem individuellen Ansprechen des Patienten und dem therapeutischen Ziel (Aufrechterhaltung oder Reduktion des Eisenspiegels) auszurichten. Bei Patienten, die mit einer Dosierung von 21 mg/kg einen nicht ausreichenden Therapieerfolg zeigen (z. B. Serumferritinspiegel dauerhaft über 2.500 µg/l und ohne abnehmenden Trend im zeitlichen Verlauf), können Dosierungen von bis zu 28 mg/kg in Erwägung gezogen werden. Die Verfügbarkeit von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien, die mit Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Dosierungen über 30 mg/kg durchgeführt wurden, ist derzeit begrenzt (264 Patienten wurden nach Dosissteigerung durchschnittlich ein Jahr beobachtet). Falls nur ein unzureichendes Ansprechen der Hämosiderose mit Dosierungen bis 21 mg/kg erzielt werden kann, führt eine weitere Dosissteigerung (bis zu einem Maximum von 28 mg/kg) möglicherweise nicht zu einem

ausreichenden Ansprechen und alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden. Falls nur ein unzureichendes Ansprechen mit Dosierungen über 21 mg/kg erreicht wird, sollte die Behandlung mit diesen Dosierungen nicht weitergeführt werden und, wann immer möglich, sollten alternative Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden. Dosierungen über 28 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die mit höheren Dosierungen als 21 mg/kg behandelt werden, sollte eine Dosisreduktion in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg in Betracht gezogen werden, sobald ein Therapieerfolg erzielt wurde (z. B. Serumferritin dauerhaft unter 2.500 µg/l mit abnehmendem Trend im zeitlichen Verlauf). Bei Patienten, deren Serumferritinspiegel den gewünschten Wert erreicht hat (üblicherweise zwischen 500 und 1.000 µg/l), sollten Dosisreduzierungen in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg erwogen werden, um den Serumferritinspiegel innerhalb des Zielbereichs aufrecht zu erhalten und um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-transfusionsabhängige Thalasämie-Syndrome

Eine Chelat-Therapie sollte nur dann eingeleitet werden, wenn Anzei-

chen einer Eisenüberladung vorliegen (Lebereisenkonzentration [LIC] ≥ 5 mg Fe/g Trockengewicht [TG] oder dauerhafte Serumferritin-Werte > 800 $\mu\text{g/l}$). LIC ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen, und sollte soweit verfügbar verwendet werden. Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Über-

chelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (siehe Abschnitt 5.2). Bei einer Umstellung von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Film-

tabletten sollte die Dosis der Filmtabletten um 30 % geringer sein als die Dosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten.

Die entsprechenden Dosen sind für die verschiedenen Darreichungsformen aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

Tabelle 2 – Empfohlene Dosierungen bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

	Filmtabletten/ Granulat	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Lebereisenkonzentration (LIC)*		Serumferritin
Initialdosis	7 mg/kg/Tag	10 mg/kg/Tag	≥ 5 mg Fe/g TG	oder	> 800 $\mu\text{g/l}$
Überwachung					Monatlich
Anpassungsschritte (alle 3 – 6 Monate)	Dosissteigerung		≥ 7 mg Fe/g TG	oder	> 2.000 $\mu\text{g/l}$
	3,5–7 mg/kg/Tag	5–10 mg/kg/Tag			
	Dosisreduktion		< 7 mg Fe/g TG	oder	≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$
Maximaldosis	14 mg/kg/Tag	20 mg/kg/Tag			
	7 mg/kg/Tag	10 mg/kg/Tag			
	Bei Erwachsenen Bei Kindern und Jugendlichen		nicht untersucht	und	≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$
Unterbrechung			< 3 mg Fe/g TG	oder	< 300 $\mu\text{g/l}$
Wiederholung der Behandlung			Nicht empfohlen		

*LIC (liver-iron-concentration) ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen.

Initialdosis

Die empfohlene initiale Tagesdosis von Deferasirox Holsten Filmtabletten bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen beträgt 7 mg/kg Körpergewicht.

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Nach jeweils 3 bis 6 Monaten Behandlungsdauer sollte beim Patienten eine schrittweise Dosiserhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg in Betracht gezogen werden, wenn die Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g TG oder wenn das Serumferritin dauerhaft > 2.000 $\mu\text{g/l}$ ist und kein Abwärtstrend zu sehen ist und der Patient das Arzneimittel gut verträgt. Dosierungen über 14 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen keine Erfahrungen vorliegen.

Bei Patienten, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein Serumferritin ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$ haben, sollte die Dosis 7 mg/kg nicht überschreiten.

Bei Patienten, deren Dosis auf mehr als 7 mg/kg erhöht wurde, wird bei einer Lebereisenkonzentration < 7 mg Fe/g TG oder einem Serumferritin von ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$ eine Dosisreduktion auf 7 mg/kg oder weniger empfohlen.

Abbruch der Behandlung

Sobald ein zufriedenstellender Körpereisenspiegel erreicht wurde (Lebereisenkonzentration < 3 mg Fe/g TG oder Serumferritin < 300 $\mu\text{g/l}$), sollte die Behandlung abgebrochen werden. Es gibt keine Daten über eine wiederholte Behandlung von Patienten, bei denen die Eisenspiegel wieder anstiegen, nachdem zufriedenstellende Körpereisenspiegel erreicht wurden. Deshalb kann eine erneute Behandlung nicht empfohlen werden.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten entsprechen den oben beschriebenen. In klinischen Studien erlitten ältere Patienten häufiger Nebenwirkungen als jüngere Patienten (insbesondere Diarrhö) und sollten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, die eventuell eine Dosisanpassung erforderlich machen, engmaschig kontrolliert werden.

Kinder und Jugendliche

Transfusionsbedingte Eisenüberladung: Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit transfusionsbedingter Eisenüberladung entsprechen denen für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Änderungen des Körpergewichts der pädiatrischen Patienten im Laufe der Zeit müssen bei der Dosisberechnung in Betracht gezogen werden.

Bei Kindern mit transfusionsbedingter Eisenüberladung im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist die Bioverfügbarkeit geringer als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Altersgruppe können daher höhere Dosen als bei Erwachsenen erforderlich sein. Trotzdem sollte die Initialdosis die gleiche sein wie bei Erwachsenen, gefolgt von individueller Dosisanpassung.

Nicht-transfusionsbedingte Thalassämie-Syndrome:

Bei pädiatrischen Patienten mit nicht-transfusionsbedingten Thalassämie-Syndromen sollte die Dosierung 7 mg/kg nicht überschreiten. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung von LIC und Serumferritin erforderlich, um eine Überchelierung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich zu den monatlichen Serumferritin-Bestimmungen sollte LIC alle drei Monate bei diesen Patienten überwacht werden, wenn der Serumferritinspiegel < 800 µl ist.

Kinder von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Deferasirox bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Deferasirox wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht und ist bei Patienten mit einer Kreatininclearance < 60 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Deferasirox Holsten wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Dosis deutlich reduziert werden, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung bis zu einer Grenze von 50 % (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), und Deferasirox Holsten muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Leberfunktion sollte bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn, während des ersten Monats alle 2 Wochen und danach monatlich bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden. Für Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Filmtabletten zerkleinert und die gesamte Dosis auf weiche Speisen gestreut, z. B. Joghurt oder Apfelsmus (pürierte Äpfel), gegeben werden. Die Dosis sollte sofort und komplett eingenommen und nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden.

Die Filmtabletten sollten einmal täglich, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit, eingenommen werden und können auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit anderen Eisenchelat-Therapien, da die Sicherheit solcher Kombinationen nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Kreatininclearance < 60 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion

Deferasirox wurde nur bei Patienten untersucht, deren Ausgangswert des Serumkreatininspiegels innerhalb des altersentsprechenden Normalbereichs lag.

Während der klinischen Studien traten bei etwa 36 % der Patienten Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33 % bei ≥ 2 aufeinander folgenden Bestimmungen auf. Sie lagen manchmal über dem oberen Normalwert. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig. Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit einem Anstieg des Serumkreatinins fiel der Spiegel ohne Dosisanpassung wieder unter den Wert von 33 %. Beim verbleibenden Drittel sprach der erhöhte Serumkreatininspiegel nicht immer auf eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung an. In manchen Fällen wurde nach einer Dosisreduktion nur eine Stabilisierung der Serumkreatininwerte beobachtet.

Bei der Anwendung von Deferasirox nach Markteinführung wurden Fälle von akutem Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen nach der Markteinführung berichteten Fällen führte die Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer vorübergehenden oder andauernden Dialyse.

Die Gründe für die Anstiege des Serumkreatinins sind noch nicht geklärt. Besondere Aufmerksamkeit sollte daher auf die Überwachung des Serumkreatininspiegels gelegt werden bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und bei Patienten, die hohe Dosen von Deferasirox und/oder niedrige Transfusionsraten (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat oder < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Obwohl in klinischen Studien kein Anstieg der renalen unerwünschten Ereignisse nach einer Steigerung der Dosierung von Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen über 30 mg/kg beobachtet wurde, kann ein erhöhtes Risiko für renale unerwünschte Ereignisse bei Filmtabletten bei Dosierungen über 21 mg/kg nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, den Serumkreatininspiegel vor Beginn der Therapie zweifach zu bestimmen. **Der Serumkreatininspiegel, die Kreatininclearance** (bestimmt mittels der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel bei Erwachsenen und mittels der Schwartz-Formel bei Kindern) und/oder Plasma-Cystatin-C-Spiegel **sollten vor Therapiebeginn, während des ersten Monats nach Beginn oder nach einer Änderung der Therapie mit Deferasirox Holsten (einschließlich Wechsel der Darreichungsform) wöchentlich und danach monatlich überprüft werden.** Patienten mit vorbestehenden Nierenschäden und Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben. Bei Patienten, bei denen Diarrhö oder Erbrechen auftritt, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Es gab Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose

während der Behandlung mit Deferasirox nach Markteinführung. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen. Das Säure-Base-Gleichgewicht sollte, wenn klinisch angezeigt, bei diesen Patienten überwacht werden. Eine

Unterbrechung der Behandlung mit Deferasirox Holsten sollte für Patienten, die eine metabolische Azidose entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Fälle von schweren Formen der Nierentubulopathie (wie etwa das Fanconi-Syndrom) und Nierenversagen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen

Enzephalopathie wurden bei mit Deferasirox behandelten Patienten – hauptsächlich bei Kindern – nach der Markteinführung berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der Deferasirox Holsten-Behandlung ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen.

Tabelle 3 – Dosisanpassung und Unterbrechung der Therapie aufgrund der Überprüfung der Nierenfunktion

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Vor Therapiebeginn	Zweimalig (2x)	und	Einmalig (1x)
Kontraindiziert			< 60 ml/min
Überprüfung – Im ersten Monat nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform) – Danach	Wöchentlich	und	Wöchentlich
	Monatlich	und	Monatlich
Reduktion der täglichen Dosis um 7 mg/kg/Tag (Darreichungsform Filmtablette), falls folgende Nierenwerte bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden und nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden können			
Erwachsene Patienten	> 33 % über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Pädiatrische Patienten	> altersgerechter ULN**	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Nach Dosisreduktion ist die Behandlung zu unterbrechen, falls			
Erwachsene und pädiatrische Patienten	Wert bleibt > 33 % über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)

*LLN: unterer Wert des Normbereichs (lower limit of the normal range)
**ULN: oberer Wert des Normbereichs (upper limit of the normal range)

Nach einer Unterbrechung kann die Behandlung in Abhängigkeit von den individuellen klinischen Umständen wieder aufgenommen werden.

Eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung kann auch beim Auftreten von abnormen Werten der tubulären Marker und/oder soweit klinisch angezeigt in Erwägung gezogen werden:

- Proteinurie (Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn und danach monatlich durchgeführt werden)
- Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten und erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie (bei Bedarf überwachen).

Über eine renale Tubulopathie wurde vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit Beta-Thalas-

sämie berichtet, die mit Deferasirox behandelt wurden.

Patienten sollten an einen Nierenspezialisten überwiesen werden und weitere spezielle Untersuchungen (wie z. B. Nierenbiopsie) können in Erwägung gezogen werden, falls trotz Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung folgende Ereignisse auftreten:

- Serumkreatinin bleibt signifikant erhöht und
- dauerhaft abnorme Werte eines anderen Markers der Nierenfunktion (z. B. Proteinurie, Fanconi-Syndrom).

Leberfunktion

Bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, wurden erhöhte Leberwerte beobachtet. Nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, Fälle von Lebersversagen, ei-

nige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie können bei mit Deferasirox behandelten Patienten, insbesondere bei Kindern, auftreten. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der Deferasirox Holsten-Behandlung ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen. Bei Patienten, die unter einem Flüssigkeitsverlust (wie Durchfall oder Erbrechen) leiden, insbesondere bei akut erkrankten Kindern, sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Die meisten Berichte von Lebersversagen betrafen Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, einschließlich vorbestehender chronischer Lebererkrankungen (inklusive Leberzirrhose und Hepatitis C)

sowie Multiorganversagen. Die Rolle von Deferasirox als ein mitwirkender oder verstärkender Faktor kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, Serumtransaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase vor Behandlungsbeginn, alle 2 Wochen innerhalb des ersten

Monats und danach monatlich zu überprüfen. Tritt ein anhaltender und progressiver Anstieg der Serumtransaminasen auf, der sich nicht auf andere Ursachen zurückführen lässt, sollte die Behandlung mit Deferasirox Holsten unterbrochen werden. Nachdem die Ursache der pathologischen Werte der Leberfunktionstests geklärt ist oder nach deren Normali-

sierung, kann eine vorsichtige Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden.

Deferasirox Holsten wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 4 – Zusammenfassung des empfohlenen Sicherheits-Monitorings

Untersuchung	Häufigkeit
Serumkreatinin	Vor Beginn der Therapie zweifach. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Kreatininclearance und/oder Plasma-Cystatin-C	Vor Beginn der Therapie. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Proteinurie	Vor Beginn der Therapie. Danach monatlich
Andere Marker der renalen Tubulusfunktion (wie z. B. Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten, erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie)	Bei Bedarf.
Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase	Vor Behandlungsbeginn. Alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsmonats. Danach monatlich.
Hörtest und augenärztliche Untersuchung	Vor Behandlungsbeginn. Danach jährlich.
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung	Vor Beginn der Therapie. Jährlich bei pädiatrischen Patienten.

Bei Patienten mit einer geringen Lebenserwartung (z. B. myelodysplastisches Syndrom der Hoch-Risikogruppe), insbesondere wenn Begleiterkrankungen das Risiko von unerwünschten Ereignissen erhöhen könnten, kann der Nutzen von Deferasirox Holsten eingeschränkt und geringer sein als die Risiken. Deshalb wird die Behandlung dieser Patienten mit Deferasirox Holsten nicht empfohlen.

Wegen des häufigeren Auftretens von Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö) ist bei älteren Patienten erhöhte Vorsicht geboten.

Daten von Kindern mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie sind sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Als Folge davon, sollte eine Therapie mit Deferasirox Holsten engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbelastung in der pädiatrischen Popula-

tion zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie mit Deferasirox Holsten behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung in diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei Patienten, einschließlich Kindern und Jugendlichen, die Deferasirox erhielten, wurden Ulzerationen und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt berichtet. Bei einigen Patienten wurden multiple Ulzera beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es gab Berichte von Ulzera mit einhergehender Magen-Darm-Perforation. Es liegen ebenfalls Berichte über gastrointestinale Hämorrhagien mit letalem Ausgang vor, vor allem bei älteren Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen und/oder niedriger Thrombozytenzahl. Ärzte und

Patienten sollten aufmerksam auf Anzeichen und Symptome von gastrointestinalen Ulzera und Blutungen während einer Behandlung mit Deferasirox Holsten achten. Im Falle einer gastrointestinalen Ulzeration oder Blutung sollte Deferasirox Holsten abgesetzt werden und eine zusätzliche Untersuchung und Behandlung muss umgehend eingeleitet werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Deferasirox Holsten zusammen mit Substanzen, die ein bekanntes ulzerogenes Potenzial besitzen, einnehmen, wie z. B. NSAIDs, Kortikosteroide oder orale Bisphosphonate, sowie bei Patienten, die Antikoagulantien erhalten, und bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 50.000/mm³ (50 x 10⁹/l) (siehe Abschnitt 4.5).

Erkrankungen der Haut

Unter der Behandlung mit Deferasirox Holsten können Hautausschläge auftreten. Die Ausschläge bilden

sich in den meisten Fällen spontan zurück. Wenn eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich ist, kann eine erneute Behandlung nach Rückbildung der Hautausschläge mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden. In schweren Fällen kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer kurzzeitigen Gabe oraler Steroide kombiniert werden. Es wurden schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet. Falls der Verdacht auf eine SCAR besteht, sollte Deferasirox Holsten sofort abgesetzt und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Bei der Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen informiert werden und sie sollten engmaschig überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angioödem) berichtet bei Patienten, die Deferasirox angewendet haben. Dabei traten die Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Monats der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Reaktionen auftreten, sollte Deferasirox Holsten abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Deferasirox sollte bei Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten ist, wegen des Risikos eines anaphylaktischen Schocks nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Seh- und Hörvermögen

Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ein Hörtest und eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich Spiegelung des Augenhintergrunds) werden vor Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) empfohlen. Beim Auftreten von Störungen während der Behandlung

kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Erkrankungen des Blutes

Es gibt Berichte nach der Markteinführung über das Auftreten von Leukopenien, Thrombozytopenien oder Panzytopenien (bzw. einer Verschlechterung dieser Zytopenien) und von verschlimmerten Anämien bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden. Die meisten dieser Patienten hatten vorbestehende hämatologische Erkrankungen, die häufig mit einem Knochenmarksversagen einhergehen. Allerdings kann eine mitverursachende oder verstärkende Rolle nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die eine ungeklärte Zytopenie entwickeln, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Andere Hinweise

Es wird eine monatliche Bestimmung des Serumferritins empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und eine Überchelierung zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisreduktion oder eine engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritinpiegel in Behandlungsphasen mit hohen Dosen, und wenn der Serumferritinpiegel nahe am Zielbereich liegt, wird empfohlen. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l (bei transfusionsbedingter Eisenüberladung) oder unter 300 µg/l (bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen) fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Ergebnisse der Bestimmungen von Serumkreatinin, Serumferritin und Serumtransaminasen sollten festgehalten und regelmäßig auf Trends untersucht werden.

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch sollten als allgemeine Vorsichtsmaßnahme bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung vor Beginn der Therapie und in regelmä-

ßigen Abständen (alle 12 Monate) überprüft werden.

Kardiale Dysfunktion ist eine bekannte Komplikation der schweren Eisenüberladung. Die kardiale Funktion sollte bei Patienten mit schwerer Eisenüberladung während einer Langzeitbehandlung mit Deferasirox Holsten überprüft werden.

Deferasirox Holsten enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactose-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Deferasirox Holsten nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von Deferasirox in Kombination mit anderen Eisenchelatoren ist nicht belegt. Deshalb darf es nicht mit anderen Eisenchelat-Therapien kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die C_{max} von Deferasirox-Filmtabletten war bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit (um 29 %) erhöht. Deferasirox Holsten Filmtabletten können entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wirkstoffe, die die systemische Bioverfügbarkeit von Deferasirox verringern können

Der Metabolismus von Deferasirox ist abhängig von UGT-Enzymen. In einer Studie an gesunden Probanden resultierte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox (Einzeldosis von 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem starken UGT-Induktor Rifampicin (wiederholte Gabe von 600 mg/Tag) in einem Abfall der Deferasirox-Verfügbarkeit um 44 % (90 %-KI: 37 % – 51 %). Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit starken UGT-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Ritonavir) zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Deferasirox führen. Das Serumferritin des Patienten sollte

während und nach der Kombination überprüft und die Dosis von Deferasirox Holsten bei Bedarf angepasst werden.

In einer mechanistischen Studie zur Bestimmung des Anteils der enterohepatischen Wiederaufnahme verringerte Colestyramin signifikant die Bioverfügbarkeit von Deferasirox (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit Midazolam und anderen Wirkstoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Midazolam (ein CYP3A4-Untersuchungssubstrat) zu einer Abnahme der Exposition von Midazolam um 17 % (90 %-KI: 8 % – 26 %). Klinisch kann dieser Effekt möglicherweise stärker ausgeprägt sein. Daher ist wegen einer möglichen Abnahme der Wirksamkeit Vorsicht geboten, wenn Deferasirox mit Substanzen kombiniert wird, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Ciclosporin, Simvastatin, hormonelle Kontrazeptiva, Bepridil, Ergotamin).

Wechselwirkungen mit Repaglinid und anderen Wirkstoffen, die über CYP2C8 metabolisiert werden

In einer Studie an gesunden Probanden wurden durch die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als einem gemäßigten CYP2C8-Inhibitor (täglich 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) mit Repaglinid, einem CYP2C8-Substrat, gegeben als Einzeldosis von 0,5 mg, die AUC von Repaglinid um das 2,3-Fache (90 %-KI [2,03 – 2,63]) bzw. die C_{max} um das 1,6-Fache (90 %-KI [1,42 – 1,84]) erhöht. Da die Wechselwirkung nicht mit höheren Dosierungen als 0,5 mg für Repaglinid ermittelt wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Repaglinid vermieden werden. Wenn die Kombination notwendig zu sein scheint, sollten ein sorgfältiges klinisches Monitoring und die Überwachung der Glukosespiegel durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP2C8-Substraten wie Paclitaxel kann nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkungen mit Theophyllin und anderen Wirkstoffen, die über CYP1A2 metabolisiert werden

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als ein CYP1A2-Inhibitor (wiederholte Gabe von 30 mg/kg/Tag als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem CYP1A2-Substrat Theophyllin (Einzeldosis von 120 mg) zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um 84 % (90 %-KI: 73 % bis 95 %). Die C_{max} war nach einer Einzeldosis nicht beeinträchtigt, allerdings wird erwartet, dass ein Anstieg der C_{max} von Theophyllin bei dauerhafter Gabe eintritt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Theophyllin nicht empfohlen. Falls Deferasirox und Theophyllin gleichzeitig angewendet werden, sollten die Überwachung der Theophyllin-Konzentration und eine Dosisreduktion von Theophyllin in Betracht gezogen werden. Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP1A2-Substraten kann nicht ausgeschlossen werden. Für Substanzen, die hauptsächlich durch CYP1A2 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Index besitzen (z. B. Clozapin, Tizanidin), gelten die gleichen Empfehlungen wie für Theophyllin.

Weitere Informationen

Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und aluminiumhaltigen Antazida wurde nicht systematisch untersucht. Obwohl Deferasirox eine geringere Affinität zu Aluminium hat als zu Eisen, wird nicht empfohlen, Deferasirox-Tabletten zusammen mit aluminiumhaltigen Antazida einzunehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Substanzen mit bekanntem ulzerogenem Potenzial, wie NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure in hohen Dosen), Kortikosteroiden oder oralen Bisphosphonaten, kann das Risiko einer gastrointestinalen Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Antikoagulantien kann auch das gastrointestinale Blutungsrisiko erhöhen. Es ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.

Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und Busulfan ergab eine erhöhte Busulfan-Exposition (AUC), jedoch ist

der Mechanismus dieser Wechselwirkung unklar. Falls möglich, sollte die Pharmakokinetik (AUC, Clearance) einer Busulfan-Testdosis ermittelt werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Deferasirox liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei maternaltoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Zur Vorsicht wird empfohlen, Deferasirox Holsten während der Schwangerschaft nicht zu verwenden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Deferasirox Holsten kann die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Deferasirox Holsten behandelt werden, wird empfohlen, zusätzliche oder alternative nicht-hormonale Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

Stillzeit

In Tierstudien ist Deferasirox rasch und in erheblichem Ausmaß in die Muttermilch übergetreten. Es wurden keine Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Deferasirox beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Während der Einnahme von Deferasirox Holsten wird empfohlen, nicht zu stillen.

Fertilität

Beim Menschen sind keine Fertilitätsdaten vorhanden. Bei Tieren wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Deferasirox Holsten hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit Schwindel, der gelegentlich als Nebenwirkung auftritt, sollten vorsichtig sein, wenn sie

am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Als häufigste Nebenwirkungen während der Langzeitbehandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten in klinischen Studien, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt wurden, wurden gastrointestinale Beschwerden (hauptsächlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Bauchschmerzen) und Hautausschlag beobachtet. Diarrhö wird bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und bei älteren Patienten häufiger berichtet. Diese Reaktionen sind dosisabhängig, meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt, im Allgemeinen vorübergehend und bilden sich auch unter fortdauernder Behandlung meistens zurück.

In den klinischen Studien traten dosisabhängige Erhöhungen des Serumkreatininspiegels bei etwa 36 % der Patienten auf, wobei diese meistens innerhalb des Normalwerts lagen. Abnahmen der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte wurden bei erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung während des ersten Behandlungsjahres beobachtet. Es gibt jedoch Hinweise, dass es zu keinen weiteren Abnahmen in den darauffolgenden Behandlungsjahren kommt. Erhöhungen der Lebertransaminasen wurden berichtet. Es wird empfohlen, das Sicherheits-Monitoring von Nieren- und Leberwerten einzuplanen. Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) treten gelegentlich auf und jährliche Untersuchungen werden ebenfalls empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Deferasirox berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß den folgenden Kategorien aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5 – Tabellarische Liste der Nebenwirkungen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt:	Panzytopenie ¹ , Thrombozytopenie ¹ , verschlimmerte Anämie ¹ , Neutropenie ¹
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem) ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt:	Metabolische Azidose ¹
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Angstzustände, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerz
Gelegentlich:	Schwindel
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Katarakt, Makulopathie
Selten:	Entzündung des Sehnervs
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Taubheit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Laryngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie
Gelegentlich:	Gastrointestinale Blutungen, Magengeschwür (einschließlich multipler Ulzera), Zwölffingerdarmgeschwür, Gastritis
Selten:	Ösophagitis
Nicht bekannt:	Gastrointestinale Perforation ¹ , akute Pankreatitis ¹
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen

Tabelle 5 – Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Gelegentlich:	Hepatitis, Cholelithiasis
Nicht bekannt:	Leberversagen ^{1,2}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag, Juckreiz
Gelegentlich:	Pigmentierungsstörung
Selten:	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Nicht bekannt:	Stevens-Johnson-Syndrom ¹ , Hypersensitivitätsvaskulitis ¹ , Urtikaria ¹ , Erythema multiforme ¹ , Alopezie ¹ , toxische epidermale Nekrolyse (TEN) ¹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig:	Erhöhtes Serumkreatinin
Häufig:	Proteinurie
Gelegentlich:	Renal-tubuläre Störung ² (erworbenes Fanconi-Syndrom), Glukosurie
Nicht bekannt:	Akutes Nierenversagen ^{1,2} , tubulointerstitielle Nephritis ¹ , Nephrolithiasis ¹ , renale tubuläre Nekrose ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Fieber, Ödeme, Müdigkeit
<p><small>1 Nebenwirkungen, die bei der Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden. Sie stammen aus der Spontanerfassung, bei der es nicht immer möglich ist, verlässliche Häufigkeiten anzugeben oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels herzustellen.</small></p> <p><small>2 Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie wurden berichtet.</small></p>	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gallensteine und damit verbundene Gallenerkrankungen wurden bei etwa 2 % der Patienten berichtet. Ein Anstieg der Lebertransaminasen wurde als Nebenwirkung bei 2 % der Patienten berichtet. Eine auf Hepatitis hinweisende Transaminasenerhöhung auf mehr als den 10-fachen oberen Normalwert ist gelegentlich (0,3 %) aufgetreten. Bei der Anwendung nach der Markteinführung wurde unter der Therapie mit der Deferasirox Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Fälle von schwerer akuter Pankreatitis ohne dokumentierten zugrundeliegenden Zustand der Galle beobachtet. Wie bei anderen Eisenchelat-Therapien gab es auch unter der Behandlung mit Deferasirox gelegentlich Berichte über einen Hörverlust im hohen Frequenzbereich und Linsentrübung (frühe Katarakte) (siehe Abschnitt 4.4).

Kreatinin-Clearance bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

In einer retrospektiven Meta-Analyse von 2.102 erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung, die in zwei randomisierten klinischen Studien und vier offenen Studien mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bis zu einer Dauer von fünf Jahren behandelt wurden, wurde während des ersten Behandlungsjahres eine mittlere Abnahme der Kreatinin-Clearance von 13,2 % (95 %-KI: – 14,4 % bis – 12,1 %; n = 935) bei erwachsenen Patienten und 9,9 % (95 %-KI: – 11,1 % bis – 8,6 %; n = 1142) bei pädiatrischen Patienten beobachtet. Bei 250 Patienten, die bis zu fünf Jahre lang nachbeobachtet wurden, wurde keine weitere Abnahme der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte beobachtet.

Klinische Studien bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

In einer einjährigen Studie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung (Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag) waren Diarrhö (9,1 %), Hautausschlag (9,1 %) und Übelkeit (7,3 %) die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Abnorme Werte des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance wurden bei 5,5 % bzw. 1,8 % der Patienten berichtet. Erhöhungen der Lebertransaminasen um mehr als das 2-Fache gegenüber dem Ausgangswert und um das 5-Fache über dem Normalwert wurden bei 1,8 % der Patienten berichtet.

Diarrhö wird bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren häufiger berichtet als bei älteren Patienten.

Kinder und Jugendliche

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

Eine renale Tubulopathie wurde hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen mit einer Beta-Thalassämie berichtet, die mit Deferasirox behandelt wurden. Berichten nach der Markteinführung zufolge trat die Mehrzahl der Fälle von metabolischer Azidose bei Kindern im Zusammenhang mit einem Fanconi-Syndrom auf.

Akute Pankreatitis wurde insbesondere bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Frühe Anzeichen einer akuten Überdosierung sind gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Es wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen berichtet, einschließlich Fälle von erhöhten Leberenzym- und Kreatininwerten, die sich nach Behandlungsabbruch wieder normalisierten. Eine fälschlicherweise verabreichte Einzeldosis von 90 mg/kg führte zum Fanconi-Syndrom, das sich nach der Behandlung auflöste.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Deferasirox. Für die Behandlung einer Überdosierung sind Standardmaßnahmen und, soweit medizinisch sinnvoll, eine symptomatische Behandlung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen-Chelatbildner, ATC-Code: V03AC03

Wirkmechanismus

Deferasirox ist ein oral wirksamer Chelator mit hoher Selektivität für dreiwertiges Eisen. Es handelt sich um einen dreiarmligen Liganden, der mit hoher Affinität Eisen im Verhältnis 2:1 bindet. Deferasirox fördert die Ausscheidung von Eisen, vorwiegend über die Fäzes. Deferasirox hat eine geringe Affinität zu Zink und Kupfer und verursacht keine dauerhaft niedrigen Serumspiegel dieser Metalle.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie zum Metabolismus des Eisengleichgewichts bei erwachsenen Thalassämie-Patienten mit Eisenüberladung bewirkte Deferasirox in täglichen Dosen von 10, 20 und 40 mg/kg (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) eine Nettoausscheidung von 0,119, 0,329 und 0,445 mg Fe/kg Körpergewicht/Tag.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zur Wirksamkeit wurden mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt.

Deferasirox wurde bei 411 erwachsenen Patienten (Alter ≥ 16 Jahre) und 292 pädiatrischen Patienten (2 bis < 16 Jahre) mit Eisenüberladung auf Grund von Bluttransfusionen untersucht. Von den pädiatrischen Patienten waren 52 zwischen 2 und 5 Jahre alt. Die zu Grunde liegenden Erkrankungen, die Bluttransfusionen erforderlich machten, schlossen Beta-Thalassämie, Sichelzellanämie und andere angeborene oder erworbene Anämien (myelodysplastische Syndrome, Diamond-Blackfan-Syndrom, aplastische Anämie und andere sehr seltene Anämien) ein.

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Beta-Thalassämie und häufigen Transfusionen führte die tägliche Behandlung mit der Deferasirox-Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung 20 und 30 mg/kg während eines Jahres zur Abnahme der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen; die Eisenkonzentration in der Leber nahm durchschnittlich um 0,4 bzw. 8,9 mg Fe/g Leber (Trockengewicht der Biopsie) ab, und das Serumferritin um durchschnittlich 36 bzw. 926 µg/l. Bei den gleichen Dosierungen betrug der Quotient Eisenausscheidung: Eisenzufuhr 1,02 (Hinweis auf ausgeglichene Eisenbilanz) bzw. 1,67 (Hinweis auf Eisnelimination). Deferasirox bewirkte bei Patienten mit anderen Anämien und Eisenüberladung ein vergleichbares Ansprechen. Tägliche Dosen von 10 mg/kg (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr konnten die Eisenkonzentration in der Leber und die Serumferritinspiegel aufrecht erhalten und bewirkten eine ausgeglichene Eisen-

bilanz bei Patienten mit unregelmäßigen oder Austausch-Transfusionen. Monatlich bestimmtes Serumferritin spiegelte Veränderungen der Eisenkonzentration in der Leber wider. Dies deutet darauf hin, dass der Verlauf des Serumferritins zur Überwachung des Ansprechens auf die Therapie verwendet werden kann. Begrenzte klinische Daten (29 Patienten mit normaler Herzfunktion zu Behandlungsbeginn) mit MRT deuten darauf hin, dass die Behandlung mit 10 – 30 mg/kg/Tag Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr auch den Eisenspiegel im Herz senken kann (MRT T2* stieg durchschnittlich von 18,3 auf 23,0 Millisekunden).

Die primäre Auswertung der pivotalen Vergleichsstudie an 586 Patienten mit Beta-Thalassämie und transfusionsbedingter Eisenüberladung zeigte bei der Analyse der gesamten Patientenpopulation keine Nicht-Unterlegenheit von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu Deferoxamin. In einer nachträglichen Analyse dieser Studie zeigte sich, dass in der Subgruppe von Patienten mit einer Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (20 und 30 mg/kg) oder Deferoxamin (35 bis ≥ 50 mg/kg) behandelt wurden, die Nicht-Unterlegenheitskriterien erreicht wurden. Bei Patienten mit einer Lebereisenkonzentration < 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (5 und 10 mg/kg) oder Deferoxamin (20 bis 35 mg/kg) behandelt wurden, wurde die Nicht-Unterlegenheit jedoch nicht bestätigt auf Grund des Ungleichgewichts in der Dosierung der beiden Chelatoren. Dieses Ungleichgewicht trat auf, weil Patienten unter Deferoxamin auf ihrer Dosierung vor Beginn der Studie bleiben konnten, selbst wenn diese höher war als die im Studienprotokoll festgelegte Dosis. An dieser pivotalen Studie nahmen 56 Patienten unter 6 Jahren teil, von denen 28 Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhielten.

In den präklinischen und klinischen Studien zeigte sich, dass Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Sus-

pension zum Einnehmen so effektiv wie Deferoxamin sein können, wenn sie in einem Dosisverhältnis von 2:1 angewendet werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen entspricht numerisch der Hälfte der Deferoxamin-Dosis). Bei Deferasirox-Filmtabletten kann ein Dosisverhältnis von 3:1 in Betracht gezogen werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Filmtabletten entspricht numerisch einem Drittel der Deferoxamin-Dosis). Diese Dosisempfehlung wurde jedoch nicht prospektiv in den klinischen Studien untersucht.

Weiterhin wurde mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung bis zu 20 und 30 mg/kg bei Patienten mit verschiedenen seltenen Anämien oder Sichelzellerkrankung und einer Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g Trockengewicht eine Reduktion des Lebereisengehalts und des Serumferritins wie bei Patienten mit Beta-Thalassämie erzielt.

Eine placebokontrollierte randomisierte Studie wurde an 225 Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (Low/Int-1-Risiko) und transfusionsbedingter Eisenüberladung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass es einen positiven Einfluss von Deferasirox auf das ereignisfreie Überleben (EFS, ein zusammengesetzter Endpunkt einschließlich nicht tödlicher Herz- oder Leberereignisse) und den Serumferritinspiegel gibt. Das Sicherheitsprofil entsprach früheren Studien mit erwachsenen MDS-Patienten.

In einer 5-jährigen Beobachtungsstudie, bei der 267 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren (bei Einschluss in die Studie) mit transfusionsbedingter Hämosiderose Deferasirox erhielten, gab es bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren im Vergleich zur Gesamtpopulation der Erwachsenen und der älteren Kinder und Jugendlichen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede beim Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Deferasirox. Eingeschlossen sind dabei Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33 %, die zusätzlich bei ≥ 2 aufeinander folgenden Bestimmungen über dem Normalwert lagen, bei 3,1 % der Patienten und die Erhö-

hung der Alanin-Aminotransferase (ALT) um das 5-Fache über dem Normalwert bei 4,3 % der Patienten. Einzelne Fälle von Erhöhung der ALT und der Aspartat-Aminotransferase wurden bei 20,0 % bzw. 8,3 % der 145 Patienten berichtet, die die Studie abgeschlossen haben.

In einer Studie, in der die Sicherheit von Deferasirox-Filmtabletten und von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen untersucht wurde, wurden 173 erwachsene und pädiatrische Patienten mit transfusionsabhängiger Thalassämie oder myelodysplastischem Syndrom 24 Wochen lang behandelt. Ein vergleichbares Sicherheitsprofil für die Filmtabletten und die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurde beobachtet.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung wurde die Behandlung mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Ein-Jahresstudie bewertet. Die Studie verglich die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis von 5 und 10 mg/kg/Tag, 55 Patienten in jedem Arm) mit dem passenden Placebo (56 Patienten). Die Studie schloss 145 Erwachsene und 21 pädiatrische Patienten ein. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Änderung der Lebereisenkonzentration (LIC) von Behandlungsbeginn nach 12 Monaten Behandlung. Einer der sekundären Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Serumferritins zwischen Behandlungsbeginn und vierstem Quartal. Bei einer Startdosis von 10 mg/kg/Tag führten Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Reduktion der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen. Durchschnittlich reduzierte sich die Eisenkonzentration in der Leber um $- 3,80$ mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um $0,38$ mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Placebo ($p < 0,001$) behandelt wurden. Durchschnittlich reduzierte

sich Serumferritin um $- 222,0$ $\mu\text{g/l}$ bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um 115 $\mu\text{g/l}$ bei Patienten, die mit Placebo ($p < 0,001$) behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform der Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach Anpassung der Stärke war die Darreichungsform der Filmtabletten (360 mg Stärke) vergleichbar mit Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (500 mg Stärke) hinsichtlich der mittleren Fläche unter der Kurve (AUC) der Plasmakonzentration im zeitlichen Verlauf im nüchternen Zustand. C_{max} war um 30 % erhöht (90 %-KI: 20,3 %–40,0 %); eine Analyse der klinischen Exposition und Reaktion zeigte keinen Hinweis auf klinische relevante Effekte eines solchen Anstiegs.

Resorption

Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) wird nach oraler Gabe mit einer durchschnittlichen Zeit von etwa 1,5 bis 4 Stunden bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (t_{max}) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit (AUC) von Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) beträgt etwa 70 % im Vergleich zur intravenösen Gabe. Die absolute Bioverfügbarkeit der Darreichungsform Filmtablette wurde nicht bestimmt. Die Bioverfügbarkeit von Deferasirox-Filmtabletten war 36 % höher als die der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Eine Studie zur Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln, bei der gesunden Probanden die Filmtabletten im nüchternen Zustand, mit einer fettarmen (Fettgehalt < 10 % der Kalorien) oder fettreichen (Fettgehalt > 50 % der Kalorien) Mahlzeit gegeben wurden, zeigte, dass AUC und C_{max} nach einer fettarmen Mahlzeit geringfügig abnahmen (um 11 % bzw. 16 %). Nach einer fettreichen Mahlzeit waren AUC und C_{max} er-

höht (um 18 % bzw. 29 %). Die C_{\max} -Anstiege infolge der Änderung der Darreichungsform und aufgrund des Einflusses einer fettreichen Mahlzeit können additiv sein; daher wird empfohlen, die Filmtabletten entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit einzunehmen.

Verteilung

Deferasirox wird in hohem Maße (99 %) an Plasmaproteine gebunden, fast ausschließlich an Serumalbumin, und hat ein geringes Verteilungsvolumen von ungefähr 14 l bei Erwachsenen.

Biotransformation

Der Hauptstoffwechselweg von Deferasirox besteht in einer Glukuronidierung mit nachfolgender biliärer Ausscheidung. Es erfolgt wahrscheinlich eine Dekonjugation von Glukuroniden im Darm mit nachfolgender Reabsorption (entero-hepatischer Kreislauf). In einer klinischen Prüfung mit gesunden Freiwilligen führte die Einnahme von Colestyramin nach einer Einmaldosis Deferasirox zu einem Abfall der Bioverfügbarkeit von Deferasirox (AUC) um 45 %.

Deferasirox wird hauptsächlich durch UGT1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A3 glukuronidiert. Der durch CYP450 katalysierte (oxidative) Metabolismus von Deferasirox ist beim Menschen gering (ca. 8 %). In vitro wurde keine Hemmung des Deferasirox-Metabolismus durch Hydroxyharnstoff beobachtet.

Elimination

Deferasirox und seine Metaboliten werden vorwiegend (84 % der Dosis) in den Fäzes ausgeschieden. Die renale Exkretion von Deferasirox und seinen Metaboliten ist minimal (8 % der Dosis). Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 8 bis 16 Stunden. Die Transportproteine MRP2 und MXR (BCRP) sind an der biliären Ausscheidung von Deferasirox beteiligt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die C_{\max} und $AUC_{0-24\text{ h}}$ von Deferasirox nehmen im Steady-State annähernd linear zur Dosis zu. Nach Mehrfachdosierung erhöhte sich die Exposition um den Kumulationsfaktor 1,3 bis 2,3.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

Die Gesamtbioverfügbarkeit war bei Jugendlichen (12 bis < 17 Jahre) und Kindern (2 bis < 12 Jahre) nach einmaliger und mehrfacher Gabe von Deferasirox geringer als bei erwachsenen Patienten. Bei Kindern unter 6 Jahren war die Exposition ungefähr 50 % geringer als bei Erwachsenen. Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Geschlecht

Frauen haben im Vergleich zu Männern eine leicht erniedrigte apparente Clearance (um 17,5 %). Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) wurde die Pharmakokinetik von Deferasirox nicht untersucht.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Das pharmakokinetische Verhalten von Deferasirox wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Deferasirox wurde durch Erhöhung der Lebertransaminasen bis zum 5-Fachen des oberen Normwerts nicht beeinflusst.

In einer klinischen Studie, in der Einzeldosen von 20 mg/kg Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet wurden, war der durchschnittliche Plasmaspiegel bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bzw. mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung um 16 % bzw. um 76 % im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion erhöht. Die durchschnittliche C_{\max} von Deferasirox war bei Studienteilnehmern mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 22 % erhöht. Die Bioverfügbarkeit war bei einem Studienteilnehmer mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) um das 2,8-Fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe,

Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die wichtigsten Befunde waren Nephrotoxizität und Trübung der Augenlinse (Katarakt). Bei neugeborenen und jungen Tieren waren die Befunde ähnlich. Als hauptsächliche Ursache der Nephrotoxizität wird der Eisenmangel bei Tieren angesehen, die vorher nicht mit Eisen überladen waren.

In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität waren negativ (Ames-Test, Chromosomen-Aberrations-Test), während Deferasirox in letalen Dosen in vivo die Bildung von Mikronuklei im Knochenmark, aber nicht in der Leber, von nicht eisenbeladenen Ratten verursachte. In eisenvorbeladenen Ratten wurden derartige Effekte nicht beobachtet. Deferasirox war bei Gabe an Ratten in einer Zweijahresstudie und an transgene p53+/-heterozygote Mäuse in einer Sechsmontatsstudie nicht karzinogen.

Die potenzielle Toxizität auf die reproduktive Funktion wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Deferasirox war nicht teratogen, führte aber in hohen Dosen, die für das nicht eisenüberladene Muttertier stark toxisch waren, zu einer erhöhten Inzidenz von Skelettveränderungen und Totgeburten bei Ratten. Auf die Fertilität oder die reproduktive Funktion hatte Deferasirox keine weiteren Auswirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (Typ 101)
Mikrokristalline Cellulose (Typ 102)
Povidon K-30
Crospovidon (Typ A)
Crospovidon (Typ B)
Poloxamer 188
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose (E-464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen und Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen.

Einzelpackungen mit 30 oder 90 Filmtabletten. Die Blisterfolie kann perforiert oder nicht perforiert sein.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31–35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202923.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16.04.2020
Datum der Verlängerung der Zulassung:
22.02.2024

10. STAND DER INFORMATION

04.2023

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deferasirox Holsten 360 mg Filmtabletten

Deferasirox

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 360 mg Deferasirox.

Jede Filmtablette enthält 4,62 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Blaue, ovale, bikonvexe Filmtablette, ungefähre Maße der Tablette 15 mm x 9 mm, Prägung D7FX auf einer Seite und 360 auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Deferasirox Holsten ist angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat) bei Patienten mit Beta-Thalassämia major im Alter von 6 Jahren und älter.

Deferasirox Holsten ist auch angezeigt zur Behandlung der

chronischen, transfusionsbedingten Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei folgenden Patientengruppen kontraindiziert oder unangemessen ist:

- bei Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund häufiger Transfusionen (≥ 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren oder älter mit Beta-Thalassämia major mit Eisenüberladung auf Grund seltener Transfusionen (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat),
- bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen im Alter von 2 Jahren und älter mit anderen Anämien.

Deferasirox Holsten ist auch angezeigt zur Behandlung der chronischen Eisenüberladung, wenn eine Deferoxamin-Therapie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen im Alter von 10 Jahren und älter, die eine Chelat-Therapie benötigen, kontraindiziert oder unangemessen ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Deferasirox Holsten sollte von Ärzten eingeleitet und fortgeführt werden, die Erfahrung mit der Behandlung der chronischen Eisenüberladung haben.

Dosierung

Transfusionsbedingte Eisenüberladung

Es wird empfohlen, dass die Behandlung nach der Transfusion von etwa 20 Einheiten Erythrozytenkonzentrat (EK) (ca. 100 ml/kg) oder bei klinischem Hinweis auf eine chronische Eisenüberladung (z. B. Serumferritin $> 1.000 \mu\text{g/l}$) begonnen wird. Die Dosierung (in mg/kg) muss errechnet und auf die nächste verfügbare Tablettenstärke gerundet werden.

Die Ziele der Eisenchelat-Therapie bestehen in der Entfernung der Eisenmenge, die transfundiert wird und wenn erforderlich in der Reduzierung der vorhandenen Eisenüberladung.

Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (siehe Abschnitt 5.2). Bei einer Umstellung von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Filmtabletten sollte die Dosis der Filmtabletten um 30 % geringer sein als die Dosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten.

Die entsprechenden Dosen sind für die verschiedenen Darreichungsformen aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

Tabelle 1 – Empfohlene Dosierungen bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

	Filmtabletten/ Granulat	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Transfusionen		Serumferritin
Initialdosis	14 mg/kg/Tag	20 mg/kg/Tag	Nach 20 Einheiten EK (ca. 100 ml/kg)	oder	$> 1.000 \mu\text{g/l}$
Alternative Initialdosen	21 mg/kg/Tag	30 mg/kg/Tag	> 14 ml/kg/Monat von EK (ca. > 4 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)		
	7 mg/kg/Tag	10 mg/kg/Tag	< 7 ml/kg/Monat von EK (ca. < 2 Einheiten/Monat bei Erwachsenen)		
Für Patienten, die gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind	Ein Drittel der Deferoxamin-Dosis	Die Hälfte der Deferoxamin-Dosis			
Überwachung					Monatlich
Zielbereich					500–1.000 $\mu\text{g/l}$

Tabelle 1 – Empfohlene Dosierungen bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

	Filmtabletten/ Granulat	Tabletten zur Herstel- lung einer Suspension zum Einnehmen	Transfusionen	Serumferritin
Anpassungsschritte (alle 3–6 Monate)	Dosissteigerung			
	3,5–7 mg/kg/Tag Bis zu 28 mg/kg/Tag	5–10 mg/kg/Tag Bis zu 40 mg/kg/Tag		> 2.500 µg/l
	Dosisreduktion			
	3,5–7 mg/kg/Tag Bei Patienten, die mit Dosen > 21 mg/kg/Tag behandelt wurden	5–10 mg/kg/Tag Bei Patienten, die mit Dosen > 30 mg/kg/Tag behandelt wurden		< 2.500 µg/l
	Sobald Zielbereich erreicht ist			500–1.000 µg/l
Maximaldosis	28 mg/kg/Tag	40 mg/kg/Tag		
Unterbrechung erwägen				< 500 µg/l

Initialdosis

Die empfohlene initiale Tagesdosis von Deferasirox Holsten Filmtabletten beträgt 14 mg/kg Körpergewicht.

Eine initiale Tagesdosis von 21 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen eine Reduktion erhöhter Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem mehr als 14 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa > 4 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten.

Eine initiale Tagesdosis von 7 mg/kg kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, bei denen keine Reduktion der Eisenspiegel im Körper erforderlich ist und die außerdem weniger als 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat (etwa < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Das Ansprechen des Patienten muss überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, wenn keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patienten, die bereits gut auf die Behandlung mit Deferoxamin eingestellt sind, sollte eine Anfangsdosis von Deferasirox Holsten Filmtabletten in Erwägung gezogen werden, die numerisch einem Drittel der Dosis von Deferoxamin entspricht (z. B. könnte ein Patient, der 40 mg/kg/Tag Deferoxamin an 5 Tagen in der Woche [oder eine äquivalente Dosis] erhält, auf eine tägliche Anfangsdosis von 14 mg/kg/Tag Deferasirox Holsten Filmtabletten umgestellt werden). Wenn daraus eine tägliche

Dosis unter 14 mg/kg Körpergewicht resultiert, muss das Ansprechen des Patienten überwacht werden und eine Dosiserhöhung sollte in Erwägung gezogen werden, falls keine ausreichende Wirkung erreicht wird (siehe Abschnitt 5.1).

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin einmal monatlich zu bestimmen und die Deferasirox Holsten-Dosis, sofern erforderlich, alle 3 bis 6 Monate entsprechend dem Trend des Serumferritins anzupassen. Dosisanpassungen können in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg vorgenommen werden und sind an dem individuellen Ansprechen des Patienten und dem therapeutischen Ziel (Aufrechterhaltung oder Reduktion des Eisenspiegels) auszurichten. Bei Patienten, die mit einer Dosierung von 21 mg/kg einen nicht ausreichenden Therapieerfolg zeigen (z. B. Serumferritinspiegel dauerhaft über 2.500 µg/l und ohne abnehmenden Trend im zeitlichen Verlauf), können Dosierungen von bis zu 28 mg/kg in Erwägung gezogen werden. Die Verfügbarkeit von Langzeitdaten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus klinischen Studien, die mit Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in Dosierungen über 30 mg/kg durchgeführt wurden, ist derzeit begrenzt (264 Patienten wurden nach Dosissteigerung durchschnittlich ein Jahr beobachtet). Falls nur ein unzureichendes Ansprechen der Hämosiderose mit Dosierungen bis 21 mg/kg erzielt werden kann, führt eine weitere Dosissteigerung (bis zu einem Maximum von 28 mg/kg) möglicherweise nicht zu einem

ausreichenden Ansprechen und alternative Behandlungsmethoden sollten in Betracht gezogen werden. Falls nur ein unzureichendes Ansprechen mit Dosierungen über 21 mg/kg erreicht wird, sollte die Behandlung mit diesen Dosierungen nicht weitergeführt werden und, wann immer möglich, sollten alternative Behandlungsmethoden in Betracht gezogen werden. Dosierungen über 28 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich nur begrenzte Erfahrungen vorliegen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Patienten, die mit höheren Dosierungen als 21 mg/kg behandelt werden, sollte eine Dosisreduktion in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg in Betracht gezogen werden, sobald ein Therapieerfolg erzielt wurde (z. B. Serumferritin dauerhaft unter 2.500 µg/l mit abnehmendem Trend im zeitlichen Verlauf). Bei Patienten, deren Serumferritinspiegel den gewünschten Wert erreicht hat (üblicherweise zwischen 500 und 1.000 µg/l), sollten Dosisreduzierungen in Schritten von 3,5 bis 7 mg/kg erwogen werden, um den Serumferritinspiegel innerhalb des Zielbereichs aufrecht zu erhalten und um das Risiko einer Überchelierung zu minimieren. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nicht-transfusionsabhängige Thalasämie-Syndrome

Eine Chelat-Therapie sollte nur dann eingeleitet werden, wenn Anzei-

chen einer Eisenüberladung vorliegen (Lebereisenkonzentration [LIC] ≥ 5 mg Fe/g Trockengewicht [TG] oder dauerhafte Serumferritin-Werte > 800 $\mu\text{g/l}$). LIC ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen, und sollte soweit verfügbar verwendet werden. Bei allen Patienten sollte eine Chelat-Therapie mit Vorsicht durchgeführt werden, um das Risiko einer Über-

chelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (siehe Abschnitt 5.2). Bei einer Umstellung von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen auf Film-

tabletten sollte die Dosis der Filmtabletten um 30 % geringer sein als die Dosis der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen, gerundet auf die nächste ganze Zahl an Tabletten.

Die entsprechenden Dosen sind für die verschiedenen Darreichungsformen aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich:

Tabelle 2 – Empfohlene Dosierungen bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

	Filmtabletten/ Granulat	Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	Lebereisenkonzentration (LIC)*		Serumferritin
Initialdosis	7 mg/kg/Tag	10 mg/kg/Tag	≥ 5 mg Fe/g TG	oder	> 800 $\mu\text{g/l}$
Überwachung					Monatlich
Anpassungsschritte (alle 3–6 Monate)	Dosissteigerung		≥ 7 mg Fe/g TG	oder	> 2.000 $\mu\text{g/l}$
	3,5–7 mg/kg/Tag	5–10 mg/kg/Tag			
	Dosisreduktion		< 7 mg Fe/g TG	oder	≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$
Maximaldosis	14 mg/kg/Tag	20 mg/kg/Tag			
	7 mg/kg/Tag	10 mg/kg/Tag			
	Bei Erwachsenen Bei Kindern und Jugendlichen		nicht untersucht	und	≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$
Unterbrechung			< 3 mg Fe/g TG	oder	< 300 $\mu\text{g/l}$
Wiederholung der Behandlung			Nicht empfohlen		

*LIC (liver-iron-concentration) ist die bevorzugte Methode, um die Eisenüberladung zu bestimmen.

Initialdosis

Die empfohlene initiale Tagesdosis von Deferasirox Holsten Filmtabletten bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen beträgt 7 mg/kg Körpergewicht.

Dosisanpassung

Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Nach jeweils 3 bis 6 Monaten Behandlungsdauer sollte beim Patienten eine schrittweise Dosiserhöhung um 3,5 bis 7 mg/kg in Betracht gezogen werden, wenn die Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g TG oder wenn das Serumferritin dauerhaft > 2.000 $\mu\text{g/l}$ ist und kein Abwärtstrend zu sehen ist und der Patient das Arzneimittel gut verträgt. Dosierungen über 14 mg/kg werden nicht empfohlen, weil mit Dosierungen über diesem Bereich bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen keine Erfahrungen vorliegen.

Bei Patienten, bei denen keine Lebereisenbestimmung durchgeführt wurde und die ein Serumferritin ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$ haben, sollte die Dosierung 7 mg/kg nicht überschreiten.

Bei Patienten, deren Dosis auf mehr als 7 mg/kg erhöht wurde, wird bei einer Lebereisenkonzentration < 7 mg Fe/g TG oder einem Serumferritin von ≤ 2.000 $\mu\text{g/l}$ eine Dosisreduktion auf 7 mg/kg oder weniger empfohlen.

Abbruch der Behandlung

Sobald ein zufriedenstellender Körpereisenspiegel erreicht wurde (Lebereisenkonzentration < 3 mg Fe/g TG oder Serumferritin < 300 $\mu\text{g/l}$), sollte die Behandlung abgebrochen werden. Es gibt keine Daten über eine wiederholte Behandlung von Patienten, bei denen die Eisenspiegel wieder anstiegen, nachdem zufriedenstellende Körpereisenspiegel erreicht wurden. Deshalb kann eine erneute Behandlung nicht empfohlen werden.

Besondere Patientenpopulationen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten entsprechen den oben beschriebenen. In klinischen Studien erlitten ältere Patienten häufiger Nebenwirkungen als jüngere Patienten (insbesondere Diarrhö) und sollten hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen, die eventuell eine Dosisanpassung erforderlich machen, engmaschig kontrolliert werden.

Kinder und Jugendliche

Transfusionsbedingte Eisenüberladung: Die Dosierungsempfehlungen für pädiatrische Patienten im Alter von 2 bis 17 Jahren mit transfusionsbedingter Eisenüberladung entsprechen denen für Erwachsene (siehe Abschnitt 4.2). Es wird empfohlen, das Serumferritin monatlich zu bestimmen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und das Risiko einer Überchelierung zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4). Änderungen des Körpergewichts der pädiatrischen Patienten im Laufe der Zeit müssen bei der Dosisberechnung in Betracht gezogen werden.

Bei Kindern mit transfusionsbedingter Eisenüberladung im Alter zwischen 2 und 5 Jahren ist die Bioverfügbarkeit geringer als bei Erwachsenen (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Altersgruppe können daher höhere Dosen als bei Erwachsenen erforderlich sein. Trotzdem sollte die Initialdosis die gleiche sein wie bei Erwachsenen, gefolgt von individueller Dosisanpassung.

Nicht-transfusionsbedingte Thalassämie-Syndrome:

Bei pädiatrischen Patienten mit nicht-transfusionsbedingten Thalassämie-Syndromen sollte die Dosierung 7 mg/kg nicht überschreiten. Bei diesen Patienten ist eine engmaschige Überwachung von LIC und Serumferritin erforderlich, um eine Überchelierung zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich zu den monatlichen Serumferritin-Bestimmungen sollte LIC alle drei Monate bei diesen Patienten überwacht werden, wenn der Serumferritinspiegel < 800 µl ist.

Kinder von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Deferasirox bei Kindern von der Geburt bis zu einem Alter von 23 Monaten ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Deferasirox wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht und ist bei Patienten mit einer Kreatinin-clearance < 60 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Deferasirox Holsten wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) nicht empfohlen. Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) sollte die Dosis deutlich reduziert werden, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung bis zu einer Grenze von 50 % (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2), und Deferasirox Holsten muss bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden. Die Leberfunktion sollte bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn, während des ersten Monats alle 2 Wochen und danach monatlich bestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten sollen im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden. Für Patienten, die Tabletten nicht im Ganzen schlucken können, können die Filmtabletten zerkleinert und die gesamte Dosis auf weiche Speisen gestreut, z. B. Joghurt oder Apfelsmus (pürierte Äpfel), gegeben werden. Die Dosis sollte sofort und komplett eingenommen und nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden.

Die Filmtabletten sollten einmal täglich, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit, eingenommen werden und können auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Kombination mit anderen Eisenchelat-Therapien, da die Sicherheit solcher Kombinationen nicht belegt ist (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten mit einer Kreatinin-clearance < 60 ml/min.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion

Deferasirox wurde nur bei Patienten untersucht, deren Ausgangswert des Serumkreatininspiegels innerhalb des altersentsprechenden Normalbereichs lag.

Während der klinischen Studien traten bei etwa 36 % der Patienten Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33 % bei ≥ 2 aufeinander folgenden Bestimmungen auf. Sie lagen manchmal über dem oberen Normalwert. Diese Erhöhungen waren dosisabhängig. Bei etwa zwei Drittel der Patienten mit einem Anstieg des Serumkreatinins fiel der Spiegel ohne Dosisanpassung wieder unter den Wert von 33 %. Beim verbleibenden Drittel sprach der erhöhte Serumkreatininspiegel nicht immer auf eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung an. In manchen Fällen wurde nach einer Dosisreduktion nur eine Stabilisierung der Serumkreatininwerte beobachtet.

Bei der Anwendung von Deferasirox nach Markteinführung wurden Fälle von akutem Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen nach der Markteinführung berichteten Fällen führte die Verschlechterung der Nierenfunktion zu einem Nierenversagen mit der Notwendigkeit einer vorübergehenden oder andauernden Dialyse.

Die Gründe für die Anstiege des Serumkreatinins sind noch nicht geklärt. Besondere Aufmerksamkeit sollte daher auf die Überwachung des Serumkreatininspiegels gelegt werden bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen können, und bei Patienten, die hohe Dosen von Deferasirox und/oder niedrige Transfusionsraten (< 7 ml/kg/Monat Erythrozytenkonzentrat oder < 2 Einheiten/Monat für einen Erwachsenen) erhalten. Obwohl in klinischen Studien kein Anstieg der renalen unerwünschten Ereignisse nach einer Steigerung der Dosierung von Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen über 30 mg/kg beobachtet wurde, kann ein erhöhtes Risiko für renale unerwünschte Ereignisse bei Filmtabletten bei Dosierungen über 21 mg/kg nicht ausgeschlossen werden.

Es wird empfohlen, den Serumkreatininspiegel vor Beginn der Therapie zweifach zu bestimmen. **Der Serumkreatininspiegel, die Kreatinin-clearance** (bestimmt mittels der Cockcroft-Gault- oder der MDRD-Formel bei Erwachsenen und mittels der Schwartz-Formel bei Kindern) und/oder Plasma-Cystatin-C-Spiegel **sollten vor Therapiebeginn, während des ersten Monats nach Beginn oder nach einer Änderung der Therapie mit Deferasirox Holsten (einschließlich Wechsel der Darreichungsform) wöchentlich und danach monatlich überprüft werden.** Patienten mit vorbestehenden Nierenschäden und Patienten, die Arzneimittel erhalten, die die Nierenfunktion beeinträchtigen, können ein erhöhtes Risiko für Komplikationen haben. Bei Patienten, bei denen Diarrhö oder Erbrechen auftritt, ist auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr zu achten.

Es gab Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose

während der Behandlung mit Deferasirox nach Markteinführung. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen. Das Säure-Base-Gleichgewicht sollte, wenn klinisch angezeigt, bei diesen Patienten überwacht werden. Eine

Unterbrechung der Behandlung mit Deferasirox Holsten sollte für Patienten, die eine metabolische Azidose entwickeln, in Betracht gezogen werden.

Fälle von schweren Formen der Nierentubulopathie (wie etwa das Fanconi-Syndrom) und Nierenversagen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen En-

zephalopathie wurden bei mit Deferasirox behandelten Patienten – hauptsächlich bei Kindern – nach der Markteinführung berichtet. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der Deferasirox Holsten-Behandlung ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen.

Tabelle 3 – Dosisanpassung und Unterbrechung der Therapie aufgrund der Überprüfung der Nierenfunktion

	Serumkreatinin		Kreatininclearance
Vor Therapiebeginn	Zweimalig (2x)	und	Einmalig (1x)
Kontraindiziert			< 60 ml/min
Überprüfung • Im ersten Monat nach Therapiebeginn oder nach Dosisanpassung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform) • Danach	Wöchentlich	und	Wöchentlich
	Monatlich	und	Monatlich
Reduktion der täglichen Dosis um 7 mg/kg/Tag (Darreichungsform Filmtablette), falls folgende Nierenwerte bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten beobachtet werden und nicht auf andere Ursachen zurückgeführt werden können			
Erwachsene Patienten	> 33 % über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Pädiatrische Patienten	> altersgerechter ULN**	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
Nach Dosisreduktion ist die Behandlung zu unterbrechen, falls			
Erwachsene und pädiatrische Patienten	Wert bleibt > 33 % über dem Durchschnittswert vor Behandlungsbeginn	und/oder	Verminderung < LLN* (< 90 ml/min)
*LLN: unterer Wert des Normbereichs (lower limit of the normal range) **ULN: oberer Wert des Normbereichs (upper limit of the normal range)			

Nach einer Unterbrechung kann die Behandlung in Abhängigkeit von den individuellen klinischen Umständen wieder aufgenommen werden.

Eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung kann auch beim Auftreten von abnormen Werten der tubulären Marker und/oder soweit klinisch angezeigt in Erwägung gezogen werden:

- Proteinurie (Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn und danach monatlich durchgeführt werden)
- Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten und erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie (bei Bedarf überwachen).

Über eine renale Tubulopathie wurde vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit Beta-Thalassämie

berichtet, die mit Deferasirox behandelt wurden.

Patienten sollten an einen Nierenspezialisten überwiesen werden und weitere spezielle Untersuchungen (wie z. B. Nierenbiopsie) können in Erwägung gezogen werden, falls trotz Dosisreduktion und Unterbrechung der Behandlung folgende Ereignisse auftreten:

- Serumkreatinin bleibt signifikant erhöht und
- dauerhaft abnorme Werte eines anderen Markers der Nierenfunktion (z. B. Proteinurie, Fanconi-Syndrom).

Leberfunktion

Bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, wurden erhöhte Leberwerte beobachtet. Nach der Markteinführung wurden bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden, Fälle von Leberversagen, ei-

nige mit tödlichem Ausgang, berichtet. Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie können bei mit Deferasirox behandelten Patienten, insbesondere bei Kindern, auftreten. Es wird empfohlen, bei Patienten, die während der Deferasirox Holsten-Behandlung ungeklärte Veränderungen des mentalen Zustands entwickeln, eine hyperammonämische Enzephalopathie in Betracht zu ziehen und die Ammoniakwerte zu bestimmen. Bei Patienten, die unter einem Flüssigkeitsverlust (wie Durchfall oder Erbrechen) leiden, insbesondere bei akut erkrankten Kindern, sollte auf eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet werden. Die meisten Berichte von Leberversagen betrafen Patienten mit schweren Begleiterkrankungen, einschließlich vorbestehender chronischer Lebererkrankungen (inklusive Leberzirrhose und Hepatitis C) sowie Multiorgan-

versagen. Die Rolle von Deferasirox als ein mitwirkender oder verstärkender Faktor kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird empfohlen, Serumtransaminasen, Bilirubin und alkalische Phosphatase vor Behandlungsbeginn, alle 2 Wochen innerhalb des ersten Monats und danach monat-

lich zu überprüfen. Tritt ein anhaltender und progressiver Anstieg der Serumtransaminasen auf, der sich nicht auf andere Ursachen zurückführen lässt, sollte die Behandlung mit Deferasirox Holsten unterbrochen werden. Nachdem die Ursache der pathologischen Werte der Leberfunktionstests geklärt ist oder nach deren Normalisierung, kann

eine vorsichtige Wiederaufnahme der Behandlung mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden.

Deferasirox Holsten wird bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht empfohlen (Child-Pugh-Klasse C) (siehe Abschnitt 5.2).

Tabelle 4 – Zusammenfassung des empfohlenen Sicherheits-Monitorings

Untersuchung	Häufigkeit
Serumkreatinin	Vor Beginn der Therapie zweifach. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Kreatininclearance und/oder Plasma-Cystatin-C	Vor Beginn der Therapie. Wöchentlich während des ersten Behandlungsmonats oder nach Dosisänderung (einschließlich Wechsel der Darreichungsform). Danach monatlich.
Proteinurie	Vor Beginn der Therapie. Danach monatlich
Andere Marker der renalen Tubulusfunktion (wie z. B. Glukosurie bei nicht-diabetischen Patienten, erniedrigte Serumspiegel von Kalium, Phosphat, Magnesium oder Harnsäure, Phosphaturie, Aminoazidurie)	Bei Bedarf.
Serumtransaminasen, Bilirubin, alkalische Phosphatase	Vor Behandlungsbeginn. Alle 2 Wochen während des ersten Behandlungsmonats. Danach monatlich.
Hörtest und augenärztliche Untersuchung	Vor Behandlungsbeginn. Danach jährlich.
Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung	Vor Beginn der Therapie. Jährlich bei pädiatrischen Patienten.

Bei Patienten mit einer geringen Lebenserwartung (z. B. myelodysplastisches Syndrom der Hoch-Risikogruppe), insbesondere wenn Begleiterkrankungen das Risiko von unerwünschten Ereignissen erhöhen könnten, kann der Nutzen von Deferasirox Holsten eingeschränkt und geringer sein als die Risiken. Deshalb wird die Behandlung dieser Patienten mit Deferasirox Holsten nicht empfohlen.

Wegen des häufigeren Auftretens von Nebenwirkungen (insbesondere Diarrhö) ist bei älteren Patienten erhöhte Vorsicht geboten.

Daten von Kindern mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie sind sehr begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). Als Folge davon, sollte eine Therapie mit Deferasirox Holsten engmaschig überwacht werden, um Nebenwirkungen zu erfassen und die Eisenbelastung in der pädiatrischen Popula-

tion zu beobachten. Bevor Kinder mit schwerer Eisenüberladung mit nicht-transfusionsabhängiger Thalassämie mit Deferasirox Holsten behandelt werden, sollte der Arzt zusätzlich beachten, dass die Konsequenzen der Langzeitbehandlung in diesen Patienten bisher nicht bekannt sind.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Bei Patienten, einschließlich Kindern und Jugendlichen, die Deferasirox erhielten, wurden Ulzerationen und Blutungen im oberen Gastrointestinaltrakt berichtet. Bei einigen Patienten wurden multiple Ulzera beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Es gab Berichte von Ulzera mit einhergehender Magen-Darm-Perforation. Es liegen ebenfalls Berichte über gastrointestinale Hämorrhagien mit letalem Ausgang vor, vor allem bei älteren Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen und/oder niedriger Thrombozytenzahl. Ärzte und

Patienten sollten aufmerksam auf Anzeichen und Symptome von gastrointestinalen Ulzera und Blutungen während einer Behandlung mit Deferasirox Holsten achten. Im Falle einer gastrointestinalen Ulzeration oder Blutung sollte Deferasirox Holsten abgesetzt werden und eine zusätzliche Untersuchung und Behandlung muss umgehend eingeleitet werden. Vorsicht ist geboten bei Patienten, die Deferasirox Holsten zusammen mit Substanzen, die ein bekanntes ulzerogenes Potenzial besitzen, einnehmen, wie z. B. NSAIDs, Kortikosteroide oder orale Bisphosphonate, sowie bei Patienten, die Antikoagulantien erhalten, und bei Patienten mit einer Thrombozytenzahl unter 50.000/mm³ (50 x 10⁹/l) (siehe Abschnitt 4.5).

Erkrankungen der Haut

Unter der Behandlung mit Deferasirox Holsten können Hautausschläge auftreten. Die Ausschläge bilden

sich in den meisten Fällen spontan zurück. Wenn eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich ist, kann eine erneute Behandlung nach Rückbildung der Hautausschläge mit einer niedrigeren Dosis, gefolgt von einer allmählichen Dosissteigerung, in Erwägung gezogen werden. In schweren Fällen kann die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer kurzzeitigen Gabe oraler Steroide kombiniert werden. Es wurden schwere kutane Nebenwirkungen (*severe cutaneous adverse reactions*, SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, berichtet. Falls der Verdacht auf eine SCAR besteht, sollte Deferasirox Holsten sofort abgesetzt und die Behandlung nicht wieder aufgenommen werden. Bei der Verschreibung sollten Patienten über Anzeichen und Symptome schwerer Hautreaktionen informiert werden und sie sollten engmaschig überwacht werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Es wurden Fälle von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen (wie Anaphylaxie und Angioödem) berichtet bei Patienten, die Deferasirox angewendet haben. Dabei traten die Reaktionen in der Mehrzahl der Fälle innerhalb des ersten Monats der Behandlung auf (siehe Abschnitt 4.8). Wenn solche Reaktionen auftreten, sollte Deferasirox Holsten abgesetzt und eine angemessene medizinische Behandlung eingeleitet werden. Die Behandlung mit Deferasirox sollte bei Patienten, bei denen eine Überempfindlichkeitsreaktion aufgetreten ist, wegen des Risikos eines anaphylaktischen Schocks nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Seh- und Hörvermögen

Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Ein Hörtest und eine augenärztliche Untersuchung (einschließlich Spiegelung des Augenhintergrunds) werden vor Einleitung der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen (alle 12 Monate) empfohlen. Beim Auftreten von Störungen während der Behandlung

kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Erkrankungen des Blutes

Es gibt Berichte nach der Markteinführung über das Auftreten von Leukopenien, Thrombozytopenien oder Panzytopenien (bzw. einer Verschlechterung dieser Zytopenien) und von verschlimmerten Anämien bei Patienten, die mit Deferasirox behandelt wurden. Die meisten dieser Patienten hatten vorbestehende hämatologische Erkrankungen, die häufig mit einem Knochenmarksversagen einhergehen. Allerdings kann eine mitverursachende oder verstärkende Rolle nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten, die eine ungeklärte Zytopenie entwickeln, sollte eine Unterbrechung der Behandlung erwogen werden.

Andere Hinweise

Es wird eine monatliche Bestimmung des Serumferritins empfohlen, um das Ansprechen des Patienten auf die Therapie festzustellen und eine Überchelierung zu verhindern (siehe Abschnitt 4.2). Eine Dosisreduktion oder eine engmaschige Überwachung der Nieren- und Leberfunktion und der Serumferritinpiegel in Behandlungsphasen mit hohen Dosen, und wenn der Serumferritinpiegel nahe am Zielbereich liegt, wird empfohlen. Wenn das Serumferritin dauerhaft unter 500 µg/l (bei transfusionsbedingter Eisenüberladung) oder unter 300 µg/l (bei nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen) fällt, sollte eine Unterbrechung der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

Die Ergebnisse der Bestimmungen von Serumkreatinin, Serumferritin und Serumtransaminasen sollten festgehalten und regelmäßig auf Trends untersucht werden.

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.8). Jedoch sollten als allgemeine Vorsichtsmaßnahme bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung Körpergewicht, Größe und sexuelle Entwicklung vor Beginn der Therapie und in regelmä-

ßigen Abständen (alle 12 Monate) überprüft werden.

Kardiale Dysfunktion ist eine bekannte Komplikation der schweren Eisenüberladung. Die kardiale Funktion sollte bei Patienten mit schwerer Eisenüberladung während einer Langzeitbehandlung mit Deferasirox Holsten überprüft werden.

Deferasirox Holsten enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactose-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Deferasirox Holsten nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Sicherheit von Deferasirox in Kombination mit anderen Eisenchelatoren ist nicht belegt. Deshalb darf es nicht mit anderen Eisenchelat-Therapien kombiniert werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Die C_{max} von Deferasirox-Filmtabletten war bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit (um 29 %) erhöht. Deferasirox Holsten Filmtabletten können entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit eingenommen werden, vorzugsweise immer zur gleichen Tageszeit (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Wirkstoffe, die die systemische Bioverfügbarkeit von Deferasirox verringern können

Der Metabolismus von Deferasirox ist abhängig von UGT-Enzymen. In einer Studie an gesunden Probanden resultierte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox (Einzeldosis von 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem starken UGT-Induktor Rifampicin (wiederholte Gabe von 600 mg/Tag) in einem Abfall der Deferasirox-Verfügbarkeit um 44 % (90 %-KI: 37 %-51 %). Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit starken UGT-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital oder Ritonavir) zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Deferasirox führen. Das Serumferritin des Patienten sollte

während und nach der Kombination überprüft und die Dosis von Deferasirox Holsten bei Bedarf angepasst werden.

In einer mechanistischen Studie zur Bestimmung des Anteils der enterohepatischen Wiederaufnahme verringerte Colestyramin signifikant die Bioverfügbarkeit von Deferasirox (siehe Abschnitt 5.2).

Wechselwirkungen mit Midazolam und anderen Wirkstoffen, die über CYP3A4 metabolisiert werden

In einer Studie mit gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen und Midazolam (ein CYP3A4-Untersuchungssubstrat) zu einer Abnahme der Exposition von Midazolam um 17 % (90 %-KI: 8 %-26 %). Klinisch kann dieser Effekt möglicherweise stärker ausgeprägt sein. Daher ist wegen einer möglichen Abnahme der Wirksamkeit Vorsicht geboten, wenn Deferasirox mit Substanzen kombiniert wird, die durch CYP3A4 metabolisiert werden (z. B. Ciclosporin, Simvastatin, hormonelle Kontrazeptiva, Bepridil, Ergotamin).

Wechselwirkungen mit Repaglinid und anderen Wirkstoffen, die über CYP2C8 metabolisiert werden

In einer Studie an gesunden Probanden wurden durch die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als einem gemäßigten CYP2C8-Inhibitor (täglich 30 mg/kg als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) mit Repaglinid, einem CYP2C8-Substrat, gegeben als Einzeldosis von 0,5 mg, die AUC von Repaglinid um das 2,3-Fache (90 %-KI [2,03-2,63]) bzw. die C_{max} um das 1,6-Fache (90 %-KI [1,42-1,84]) erhöht. Da die Wechselwirkung nicht mit höheren Dosierungen als 0,5 mg für Repaglinid ermittelt wurde, sollte die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Repaglinid vermieden werden. Wenn die Kombination notwendig zu sein scheint, sollten ein sorgfältiges klinisches Monitoring und die Überwachung der Glukosespiegel durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4). Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP2C8-Substraten wie Paclitaxel kann nicht ausgeschlossen werden.

Wechselwirkungen mit Theophyllin und anderen Wirkstoffen, die über CYP1A2 metabolisiert werden

In einer Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Gabe von Deferasirox als ein CYP1A2-Inhibitor (wiederholte Gabe von 30 mg/kg/Tag als Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) und dem CYP1A2-Substrat Theophyllin (Einzeldosis von 120 mg) zu einem Anstieg der AUC von Theophyllin um 84 % (90 %-KI: 73 % bis 95 %). Die C_{max} war nach einer Einzeldosis nicht beeinträchtigt, allerdings wird erwartet, dass ein Anstieg der C_{max} von Theophyllin bei dauerhafter Gabe eintritt. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox mit Theophyllin nicht empfohlen. Falls Deferasirox und Theophyllin gleichzeitig angewendet werden, sollten die Überwachung der Theophyllin-Konzentration und eine Dosisreduktion von Theophyllin in Betracht gezogen werden. Eine Wechselwirkung zwischen Deferasirox und anderen CYP1A2-Substraten kann nicht ausgeschlossen werden. Für Substanzen, die hauptsächlich durch CYP1A2 metabolisiert werden und einen engen therapeutischen Index besitzen (z. B. Clozapin, Tizanidin), gelten die gleichen Empfehlungen wie für Theophyllin.

Weitere Informationen

Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und aluminiumhaltigen Antazida wurde nicht systematisch untersucht. Obwohl Deferasirox eine geringere Affinität zu Aluminium hat als zu Eisen, wird nicht empfohlen, Deferasirox-Tabletten zusammen mit aluminiumhaltigen Antazida einzunehmen.

Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Substanzen mit bekanntem ulzerogenem Potenzial, wie NSAIDs (einschließlich Acetylsalicylsäure in hohen Dosen), Kortikosteroiden oder oralen Bisphosphonaten, kann das Risiko einer gastrointestinalen Toxizität erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Deferasirox und Antikoagulantien kann auch das gastrointestinale Blutungsrisiko erhöhen. Es ist eine engmaschige klinische Überwachung erforderlich, wenn Deferasirox mit diesen Substanzen kombiniert wird.

Die gleichzeitige Gabe von Deferasirox und Busulfan ergab eine erhöhte Busulfan-Exposition (AUC), jedoch ist

der Mechanismus dieser Wechselwirkung unklar. Falls möglich, sollte die Pharmakokinetik (AUC, Clearance) einer Busulfan-Testdosis ermittelt werden, um eine Dosisanpassung zu ermöglichen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Deferasirox liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität bei maternaltoxischen Dosen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Zur Vorsicht wird empfohlen, Deferasirox Holsten während der Schwangerschaft nicht zu verwenden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Deferasirox Holsten kann die Wirksamkeit von hormonalen Kontrazeptiva herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5). Frauen im gebärfähigen Alter, die mit Deferasirox Holsten behandelt werden, wird empfohlen, zusätzliche oder alternative nicht-hormonale Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden.

Stillzeit

In Tierstudien ist Deferasirox rasch und in erheblichem Ausmaß in die Muttermilch übergetreten. Es wurden keine Auswirkungen auf die Nachkommen beobachtet. Es ist nicht bekannt, ob Deferasirox beim Menschen in die Muttermilch übertritt. Während der Einnahme von Deferasirox Holsten wird empfohlen, nicht zu stillen.

Fertilität

Beim Menschen sind keine Fertilitätsdaten vorhanden. Bei Tieren wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Deferasirox Holsten hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten mit Schwindel, der gelegentlich als Nebenwirkung auftritt, sollten vorsichtig sein, wenn sie

am Verkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Als häufigste Nebenwirkungen während der Langzeitbehandlung von Erwachsenen und pädiatrischen Patienten in klinischen Studien, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt wurden, wurden gastrointestinale Beschwerden (hauptsächlich Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö oder Bauchschmerzen) und Hautausschlag beobachtet. Diarrhö wird bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren und bei älteren Patienten häufiger berichtet. Diese Reaktionen sind dosisabhängig, meist leicht bis mittelschwer ausgeprägt, im Allgemeinen vorübergehend und bilden sich auch unter fortdauernder Behandlung meistens zurück.

In den klinischen Studien traten dosisabhängige Erhöhungen des Serumkreatininspiegels bei etwa 36 % der Patienten auf, wobei diese meistens innerhalb des Normalwerts lagen. Abnahmen der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte wurden bei erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung während des ersten Behandlungsjahres beobachtet. Es gibt jedoch Hinweise, dass es zu keinen weiteren Abnahmen in den darauffolgenden Behandlungsjahren kommt. Erhöhungen der Lebertransaminasen wurden berichtet. Es wird empfohlen, das Sicherheits-Monitoring von Nieren- und Leberwerten einzuplanen. Hörstörungen (vermindertes Hörvermögen) und Sehstörungen (Linsentrübungen) treten gelegentlich auf und jährliche Untersuchungen werden ebenfalls empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Schwere kutane Nebenwirkungen (SCARs), einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) und Arzneimitteloxanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Deferasirox berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind gemäß den folgenden Kategorien aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 5 – Tabellarische Liste der Nebenwirkungen	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Nicht bekannt:	Panzytopenie ¹ , Thrombozytopenie ¹ , verschlimmerte Anämie ¹ , Neutropenie ¹
Erkrankungen des Immunsystems	
Nicht bekannt:	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich anaphylaktischer Reaktionen und Angioödem) ¹
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Nicht bekannt:	Metabolische Azidose ¹
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Angstzustände, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerz
Gelegentlich:	Schwindel
Augenerkrankungen	
Gelegentlich:	Katarakt, Makulopathie
Selten:	Entzündung des Sehnervs
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Taubheit
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Laryngeale Schmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Diarrhö, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Blähungen, Dyspepsie
Gelegentlich:	Gastrointestinale Blutungen, Magengeschwür (einschließlich multipler Ulzera), Zwölffingerdarmgeschwür, Gastritis
Selten:	Ösophagitis
Nicht bekannt:	Gastrointestinale Perforation ¹ , akute Pankreatitis ¹
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhte Transaminasen

Tabelle 5 – Tabellarische Liste der Nebenwirkungen	
Gelegentlich:	Hepatitis, Cholelithiasis
Nicht bekannt:	Leberversagen ^{1,2}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag, Juckreiz
Gelegentlich:	Pigmentierungsstörung
Selten:	Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)
Nicht bekannt:	Stevens-Johnson-Syndrom ¹ , Hypersensitivitätsvaskulitis ¹ , Urtikaria ¹ , Erythema multiforme ¹ , Alopezie ¹ , toxische epidermale Nekrolyse (TEN) ¹
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr häufig:	Erhöhtes Serumkreatinin
Häufig:	Proteinurie
Gelegentlich:	Renal-tubuläre Störung ² (erworbenes Fanconi-Syndrom), Glukosurie
Nicht bekannt:	Akutes Nierenversagen ^{1,2} , tubulointerstitielle Nephritis ¹ , Nephrolithiasis ¹ , renale tubuläre Nekrose ¹
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich:	Fieber, Ödeme, Müdigkeit
<small>1 Nebenwirkungen, die bei der Anwendung nach der Markteinführung berichtet wurden. Sie stammen aus der Spontanerfassung, bei der es nicht immer möglich ist, verlässliche Häufigkeiten anzugeben oder einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung des Arzneimittels herzustellen. 2 Schwere Formen einhergehend mit Bewusstseinsveränderungen im Rahmen einer hyperammonämischen Enzephalopathie wurden berichtet.</small>	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Gallensteine und damit verbundene Gallenerkrankungen wurden bei etwa 2 % der Patienten berichtet. Ein Anstieg der Lebertransaminasen wurde als Nebenwirkung bei 2 % der Patienten berichtet. Eine auf Hepatitis hinweisende Transaminasenerhöhung auf mehr als den 10-fachen oberen Normalwert ist gelegentlich (0,3 %) aufgetreten. Bei der Anwendung nach der Markteinführung wurde unter der Therapie mit der Deferasirox Leberversagen, manchmal mit tödlichem Ausgang, berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Nach Markteinführung gab es Berichte über das Auftreten von metabolischer Azidose. Die Mehrzahl dieser Patienten hatte eine eingeschränkte Nierenfunktion, Nierentubulopathie (Fanconi-Syndrom) oder Durchfall, oder Erkrankungen, die mit einem Säure-Base-Ungleichgewicht als Komplikation einhergehen (siehe Abschnitt 4.4). Es wurden Fälle von schwerer akuter Pankreatitis ohne dokumentierten zugrundeliegenden Zustand der Galle beobachtet. Wie bei anderen Eisenchelaterapien gab es auch unter der Behandlung mit Deferasirox gelegentlich Berichte über einen Hörverlust im hohen Frequenzbereich und Linsentrübung (frühe Katarakte) (siehe Abschnitt 4.4).

Kreatinin-Clearance bei transfusionsbedingter Eisenüberladung

In einer retrospektiven Meta-Analyse von 2.102 erwachsenen und pädiatrischen Beta-Thalassämie-Patienten mit transfusionsbedingter Eisenüberladung, die in zwei randomisierten klinischen Studien und vier offenen Studien mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bis zu einer Dauer von fünf Jahren behandelt wurden, wurde während des ersten Behandlungsjahres eine mittlere Abnahme der Kreatinin-Clearance von 13,2 % (95 %-KI: – 14,4 % bis – 12,1 %; n = 935) bei erwachsenen Patienten und 9,9 % (95 %-KI: – 11,1 % bis – 8,6 %; n = 1142) bei pädiatrischen Patienten beobachtet. Bei 250 Patienten, die bis zu fünf Jahre lang nachbeobachtet wurden, wurde keine weitere Abnahme der mittleren Kreatinin-Clearance-Werte beobachtet.

Klinische Studien bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen

In einer einjährigen Studie bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung (Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen mit einer Dosierung von 10 mg/kg/Tag) waren Diarrhö (9,1 %), Hautausschlag (9,1 %) und Übelkeit (7,3 %) die am häufigsten berichte-

ten unerwünschten Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen. Abnorme Werte des Serumkreatinins und der Kreatinin-Clearance wurden bei 5,5 % bzw. 1,8 % der Patienten berichtet. Erhöhungen der Lebertransaminasen um mehr als das 2-Fache gegenüber dem Ausgangswert und um das 5-Fache über dem Normalwert wurden bei 1,8 % der Patienten berichtet.

Kinder und Jugendliche

In zwei klinischen Studien wurden Wachstum und sexuelle Entwicklung von pädiatrischen Patienten, die bis zu 5 Jahre mit Deferasirox behandelt wurden, nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.4).

Diarrhö wird bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 5 Jahren häufiger berichtet als bei älteren Patienten.

Eine renale Tubulopathie wurde hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen mit einer Beta-Thalassämie berichtet, die mit Deferasirox behandelt wurden. Berichten nach der Markteinführung zufolge trat die Mehrzahl der Fälle von metabolischer Azidose bei Kindern im Zusammenhang mit einem Fanconi-Syndrom auf.

Akute Pankreatitis wurde insbesondere bei Kindern und Jugendlichen berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Frühe Anzeichen einer akuten Überdosierung sind gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Es wurden Leber- und Nierenfunktionsstörungen berichtet, einschließlich Fälle von erhöhten Leberenzym- und Kreatininwerten, die sich nach Behandlungsabbruch wieder normalisierten. Eine fälschlicherweise verabreichte Einzeldosis von 90 mg/kg führte zum Fanconi-Syndrom, das sich nach der Behandlung auflöste.

Es gibt kein spezifisches Antidot zu Deferasirox. Für die Behandlung einer Überdosierung sind Standardmaßnahmen und, soweit medizinisch sinnvoll, eine symptomatische Behandlung angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen-Chelatbildner, ATC-Code: V03AC03

Wirkmechanismus

Deferasirox ist ein oral wirksamer Chelator mit hoher Selektivität für dreiwertiges Eisen. Es handelt sich um einen dreiarmligen Liganden, der mit hoher Affinität Eisen im Verhältnis 2:1 bindet. Deferasirox fördert die Ausscheidung von Eisen, vorwiegend über die Fäzes. Deferasirox hat eine geringe Affinität zu Zink und Kupfer und verursacht keine dauerhaft niedrigen Serumspiegel dieser Metalle.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer Studie zum Metabolismus des Eisengleichgewichts bei erwachsenen Thalassämie-Patienten mit Eisenüberladung bewirkte Deferasirox in täglichen Dosen von 10, 20 und 40 mg/kg (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) eine Nettoausscheidung von 0,119, 0,329 und 0,445 mg Fe/kg Körpergewicht/Tag.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien zur Wirksamkeit wurden mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen durchgeführt.

Deferasirox wurde bei 411 erwachsenen Patienten (Alter ≥ 16 Jahre) und 292 pädiatrischen Patienten (2 bis < 16 Jahre) mit Eisenüberladung auf Grund von Bluttransfusionen untersucht. Von den pädiatrischen Patienten waren 52 zwischen 2 und 5 Jahre alt. Die zu Grunde liegenden Erkrankungen, die Bluttransfusionen erforderlich machten, schlossen Beta-Thalassämie, Sichelzellanämie und andere angeborene oder erworbene Anämien (myelodysplastische Syndrome, Diamond-Blackfan-Syndrom, aplastische Anämie und andere sehr seltene Anämien) ein.

Bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Beta-Thalassämie und häufigen Transfusionen führte die tägliche Behandlung mit der Deferasirox-Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung 20 und 30 mg/kg während eines Jahres zur Abnahme der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen; die Eisenkonzentration in der Leber nahm durchschnittlich um 0,4 bzw. 8,9 mg Fe/g Leber (Trockengewicht der Biopsie) ab, und das Serumferritin um durchschnittlich 36 bzw. 926 µg/l. Bei den gleichen Dosierungen betrug der Quotient Eisenausscheidung: Eisenzufuhr 1,02 (Hinweis auf ausgeglichene Eisenbilanz) bzw. 1,67 (Hinweis auf Eisenelimination). Deferasirox bewirkte bei Patienten mit anderen Anämien und Eisenüberladung ein vergleichbares Ansprechen. Tägliche Dosen von 10 mg/kg (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr konnten die Eisenkonzentration in der Leber und die Serum-

ferritinspiegel aufrecht erhalten und bewirkten eine ausgeglichene Eisenbilanz bei Patienten mit unregelmäßigen oder Austausch-Transfusionen. Monatlich bestimmtes Serumferritin spiegelte Veränderungen der Eisenkonzentration in der Leber wider. Dies deutet darauf hin, dass der Verlauf des Serumferritins zur Überwachung des Ansprechens auf die Therapie verwendet werden kann. Begrenzte klinische Daten (29 Patienten mit normaler Herzfunktion zu Behandlungsbeginn) mit MRT deuten darauf hin, dass die Behandlung mit 10–30 mg/kg/Tag Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) über ein Jahr auch den Eisenspiegel im Herz senken kann (MRT T2* stieg durchschnittlich von 18,3 auf 23,0 Millisekunden).

Die primäre Auswertung der pivotalen Vergleichsstudie an 586 Patienten mit Beta-Thalassämie und transfusionsbedingter Eisenüberladung zeigte bei der Analyse der gesamten Patientenpopulation keine Nicht-Unterlegenheit von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen im Vergleich zu Deferoxamin. In einer nachträglichen Analyse dieser Studie zeigte sich, dass in der Subgruppe von Patienten mit einer Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (20 und 30 mg/kg) oder Deferoxamin (35 bis ≥ 50 mg/kg) behandelt wurden, die Nicht-Unterlegenheitskriterien erreicht wurden. Bei Patienten mit einer Lebereisenkonzentration < 7 mg Fe/g Trockengewicht, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (5 und 10 mg/kg) oder Deferoxamin (20 bis 35 mg/kg) behandelt wurden, wurde die Nicht-Unterlegenheit jedoch nicht bestätigt auf Grund des Ungleichgewichts in der Dosierung der beiden Chelatoren. Dieses Ungleichgewicht trat auf, weil Patienten unter Deferoxamin auf ihrer Dosierung vor Beginn der Studie bleiben konnten, selbst wenn diese höher war als die im Studienprotokoll festgelegte Dosis. An dieser pivotalen Studie nahmen 56 Patienten unter 6 Jahren teil, von denen 28 Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhielten.

In den präklinischen und klinischen Studien zeigte sich, dass Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen so effektiv wie Deferoxamin sein können, wenn sie in einem Dosisverhältnis von 2:1 angewendet werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen entspricht numerisch der Hälfte der Deferoxamin-Dosis). Bei Deferasirox-Filmtabletten kann ein Dosisverhältnis von 3:1 in Betracht gezogen werden (d. h. eine Dosis von Deferasirox-Filmtabletten entspricht numerisch einem Drittel der Deferoxamin-Dosis). Diese Dosisempfehlung wurde jedoch nicht prospektiv in den klinischen Studien untersucht.

Weiterhin wurde mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in der Dosierung bis zu 20 und 30 mg/kg bei Patienten mit verschiedenen seltenen Anämien oder Sichelzellerkrankung und einer Lebereisenkonzentration ≥ 7 mg Fe/g Trockengewicht eine Reduktion des Lebereisengehalts und des Serumferritins wie bei Patienten mit Beta-Thalassämie erzielt.

Eine placebokontrollierte randomisierte Studie wurde an 225 Patienten mit Niedrig-Risiko-MDS (Low/Int-1-Risiko) und transfusionsbedingter Eisenüberladung durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass es einen positiven Einfluss von Deferasirox auf das ereignisfreie Überleben (EFS, ein zusammengesetzter Endpunkt einschließlich nicht tödlicher Herz- oder Leberereignisse) und den Serumferritinspiegel gibt. Das Sicherheitsprofil entsprach früheren Studien mit erwachsenen MDS-Patienten.

In einer 5-jährigen Beobachtungsstudie, bei der 267 Kinder im Alter von 2 bis < 6 Jahren (bei Einschluss in die Studie) mit transfusionsbedingter Hämosiderose Deferasirox erhielten, gab es bei Kindern im Alter von 2 bis < 6 Jahren im Vergleich zur Gesamtpopulation der Erwachsenen und der älteren Kinder und Jugendlichen keine klinisch bedeutsamen Unterschiede beim Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Deferasirox. Eingeschlossen sind dabei Erhöhungen des Serumkreatinins von > 33 %, die zusätzlich bei ≥ 2 aufeinander folgenden Bestimmungen

über dem Normalwert lagen, bei 3,1 % der Patienten und die Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) um das 5-Fache über dem Normalwert bei 4,3 % der Patienten. Einzelne Fälle von Erhöhung der ALT und der Aspartat-Aminotransferase wurden bei 20,0 % bzw. 8,3 % der 145 Patienten berichtet, die die Studie abgeschlossen haben.

In einer Studie, in der die Sicherheit von Deferasirox-Filmtabletten und von Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen untersucht wurde, wurden 173 erwachsene und pädiatrische Patienten mit transfusionsabhängiger Thalassämie oder myelodysplastischem Syndrom 24 Wochen lang behandelt. Ein vergleichbares Sicherheitsprofil für die Filmtabletten und die Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen wurde beobachtet.

Bei Patienten mit nicht-transfusionsabhängigen Thalassämie-Syndromen und Eisenüberladung wurde die Behandlung mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen in einer randomisierten doppelblinden placebokontrollierten Ein-Jahresstudie bewertet. Die Studie verglich die Wirksamkeit von zwei verschiedenen Dosierungen von Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis von 5 und 10 mg/kg/Tag, 55 Patienten in jedem Arm) mit dem passenden Placebo (56 Patienten). Die Studie schloss 145 Erwachsene und 21 pädiatrische Patienten ein. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Änderung der Lebereisenkonzentration (LIC) von Behandlungsbeginn nach 12 Monaten Behandlung. Einer der sekundären Wirksamkeitsparameter war die Änderung des Serumferritins zwischen Behandlungsbeginn und vierstem Quartal. Bei einer Startdosis von 10 mg/kg/Tag führten Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen zur Reduktion der Indikatoren für das Gesamtkörpereisen. Durchschnittlich reduzierte sich die Eisenkonzentration in der Leber um $-3,80$ mg Fe/g TG bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um $0,38$ mg Fe/g TG bei Patienten, die

mit Placebo ($p < 0,001$) behandelt wurden. Durchschnittlich reduzierte sich Serumferritin um $-222,0$ $\mu\text{g/l}$ bei Patienten, die mit Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (Startdosis 10 mg/kg/Tag) behandelt wurden, und erhöhte sich um 115 $\mu\text{g/l}$ bei Patienten, die mit Placebo ($p < 0,001$) behandelt wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Deferasirox Filmtabletten zeigen eine höhere Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Darreichungsform der Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen. Nach Anpassung der Stärke war die Darreichungsform der Filmtabletten (360 mg Stärke) vergleichbar mit Deferasirox Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen (500 mg Stärke) hinsichtlich der mittleren Fläche unter der Kurve (AUC) der Plasmakonzentration im zeitlichen Verlauf im nüchternen Zustand. C_{max} war um 30 % erhöht (90 %-KI: 20,3 %–40,0 %); eine Analyse der klinischen Exposition und Reaktion zeigte keinen Hinweis auf klinische relevante Effekte eines solchen Anstiegs.

Resorption

Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) wird nach oraler Gabe mit einer durchschnittlichen Zeit von etwa 1,5 bis 4 Stunden bis zum Erreichen des maximalen Plasmaspiegels (t_{max}) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit (AUC) von Deferasirox (Darreichungsform Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen) beträgt etwa 70 % im Vergleich zur intravenösen Gabe. Die absolute Bioverfügbarkeit der Darreichungsform Filmtablette wurde nicht bestimmt. Die Bioverfügbarkeit von Deferasirox-Filmtabletten war 36 % höher als die der Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Eine Studie zur Wechselwirkung mit Nahrungsmitteln, bei der gesunden Probanden die Filmtabletten im nüchternen Zustand, mit einer fettarmen (Fettgehalt < 10 % der Kalorien) oder fettreichen (Fettgehalt > 50 % der Kalorien) Mahlzeit gegeben wurden, zeigte, dass AUC und C_{max} nach einer fettarmen Mahlzeit geringfügig

abnahmen (um 11 % bzw. 16 %). Nach einer fettreichen Mahlzeit waren AUC und C_{max} erhöht (um 18 % bzw. 29 %). Die C_{max} -Anstiege infolge der Änderung der Darreichungsform und aufgrund des Einflusses einer fettreichen Mahlzeit können additiv sein; daher wird empfohlen, die Filmtabletten entweder auf nüchternen Magen oder mit einer leichten Mahlzeit einzunehmen.

Verteilung

Deferasirox wird in hohem Maße (99 %) an Plasmaproteine gebunden, fast ausschließlich an Serumalbumin, und hat ein geringes Verteilungsvolumen von ungefähr 14 l bei Erwachsenen.

Biotransformation

Der Hauptstoffwechselweg von Deferasirox besteht in einer Glukuronidierung mit nachfolgender biliärer Ausscheidung. Es erfolgt wahrscheinlich eine Dekonjugation von Glukuroniden im Darm mit nachfolgender Reabsorption (entero-hepatischer Kreislauf). In einer klinischen Prüfung mit gesunden Freiwilligen führte die Einnahme von Colestyramin nach einer Einmaldosis Deferasirox zu einem Abfall der Bioverfügbarkeit von Deferasirox (AUC) um 45 %.

Deferasirox wird hauptsächlich durch UGT1A1 und in geringerem Ausmaß durch UGT1A3 glukuronidiert. Der durch CYP450 katalysierte (oxidative) Metabolismus von Deferasirox ist beim Menschen gering (ca. 8 %). In vitro wurde keine Hemmung des Deferasirox-Metabolismus durch Hydroxyharnstoff beobachtet.

Elimination

Deferasirox und seine Metaboliten werden vorwiegend (84 % der Dosis) in den Fäzes ausgeschieden. Die renale Exkretion von Deferasirox und seinen Metaboliten ist minimal (8 % der Dosis). Die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) beträgt 8 bis 16 Stunden. Die Transportproteine MRP2 und MXR (BCRP) sind an der biliären Ausscheidung von Deferasirox beteiligt.

Linearität/Nicht-Linearität

Die C_{max} und $AUC_{0-24 h}$ von Deferasirox nehmen im Steady-State annähernd linear zur Dosis zu. Nach Mehrfachdosierung erhöhte sich die Exposition um den Kumulationsfaktor 1,3 bis 2,3.

Besondere Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

Die Gesamtbioverfügbarkeit war bei Jugendlichen (12 bis ≤ 17 Jahre) und Kindern (2 bis < 12 Jahre) nach einmaliger und mehrfacher Gabe von Deferasirox geringer als bei erwachsenen Patienten. Bei Kindern unter 6 Jahren war die Exposition ungefähr 50 % geringer als bei Erwachsenen. Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Geschlecht

Frauen haben im Vergleich zu Männern eine leicht erniedrigte apparente Clearance (um 17,5 %). Da individuell nach dem Ansprechen dosiert wird, sind keine klinischen Konsequenzen zu erwarten.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten (ab 65 Jahren) wurde die Pharmakokinetik von Deferasirox nicht untersucht.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen

Das pharmakokinetische Verhalten von Deferasirox wurde bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen nicht untersucht. Die Pharmakokinetik von Deferasirox wurde durch Erhöhung der Lebertransaminasen bis zum 5-Fachen des oberen Normwerts nicht beeinflusst.

In einer klinischen Studie, in der Einzeldosen von 20 mg/kg Deferasirox-Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen verwendet wurden, war der durchschnittliche Plasmaspiegel bei Studienteilnehmern mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bzw. mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberfunktionsstörung um 16 % bzw. um 76 % im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion erhöht. Die durchschnittliche C_{max} von Deferasirox war bei Studienteilnehmern mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung um 22 % erhöht. Die Bioverfügbarkeit war bei einem Studienteilnehmer mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) um das 2,8-Fache erhöht (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe,

Genotoxizität oder zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Die wichtigsten Befunde waren Nephrotoxizität und Trübung der Augenlinse (Katarakt). Bei neugeborenen und jungen Tieren waren die Befunde ähnlich. Als hauptsächliche Ursache der Nephrotoxizität wird der Eisenmangel bei Tieren angesehen, die vorher nicht mit Eisen überladen waren.

In-vitro-Untersuchungen zur Genotoxizität waren negativ (Ames-Test, Chromosomen-Aberrations-Test), während Deferasirox in letalen Dosen in vivo die Bildung von Mikronuklei im Knochenmark, aber nicht in der Leber, von nicht eisenbeladenen Ratten verursachte. In eisenvorbeladenen Ratten wurden derartige Effekte nicht beobachtet. Deferasirox war bei Gabe an Ratten in einer Zweijahresstudie und an transgene p53+/-heterozygote Mäuse in einer Sechsmontatsstudie nicht karzinogen.

Die potenzielle Toxizität auf die reproduktive Funktion wurde an Ratten und Kaninchen untersucht. Deferasirox war nicht teratogen, führte aber in hohen Dosen, die für das nicht eisenüberladene Muttertier stark toxisch waren, zu einer erhöhten Inzidenz von Skelettveränderungen und Totgeburten bei Ratten. Auf die Fertilität oder die reproduktive Funktion hatte Deferasirox keine weiteren Auswirkungen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (Typ 101)
Mikrokristalline Cellulose (Typ 102)
Povidon K-30
Crospovidon (Typ A)
Crospovidon (Typ B)
Poloxamer 188
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose (E-464)
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E171)
Triacetin
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen und Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen.

Einzelpackungen mit 30 oder 90 Filmtabletten. Die Blisterfolie kann perforiert oder nicht perforiert sein.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Holsten Pharma GmbH
Hahnstraße 31–35
60528 Frankfurt am Main
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

2202924.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16.04.2020
Datum der Verlängerung der Zulassung:
22.02.2024

10. STAND DER INFORMATION

04.2023