

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferriprox 500 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 500 mg Deferipron.

Für die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbige, kapselförmige Filmtabletten mit dem Aufdruck „APO“ Halbie- rung „500“ auf der einen Seite; die andere Seite ist glatt. Tablette mit Bruchkerbe. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Ferriprox ist zur Therapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine Therapie mit Deferoxamin kontraindiziert oder ungeeignet ist.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Die Deferipron-Therapie muss von einem Arzt eingeleitet und durchgeführt werden, der Erfahrung in der Behandlung von Thalassaemie-Patienten hat.

Dosierung

Deferipron wird normalerweise in einer Dosierung von 25 mg/kg Körpergewicht dreimal täglich oral gegeben, was einer Tagesdosis von 75 mg/kg Körpergewicht entspricht. Die Dosierung pro kg Körpergewicht sollte auf eine halbe Tablette genau berechnet werden. Siehe oben stehende Tabelle für empfohlene Dosis entsprechend dem Körpergewicht in 10 kg-Schritten.

Dosierungstabelle

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

Eine tägliche Gesamtdosis von mehr als 100 mg/kg Körpergewicht wird aufgrund des potenziell erhöhten Risikos für unerwünschte Reaktionen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4, 4.8 und 4.9).

Die von Ferriprox bewirkte Senkung der Eisenmenge im Körper hängt direkt von der Dosis und vom Ausmaß der Eisenüberladung ab. Nach Beginn der Behandlung mit Ferriprox wird empfohlen, den Ferritinspiegel im Serum bzw. andere Indikatoren einer Eisenüberladung des Körpers alle zwei bis drei Monate zu kontrollieren, um die langfristige Wirksamkeit der Chelattherapie bei der Korrektur der Eisenüberladung im Körper zu beurteilen. Dosisanpassungen sind entsprechend dem Ansprechen des jeweiligen Patienten und dem angestrebten Therapieziel (Erhaltung oder Reduzierung der Eisenlast im Körper) vorzunehmen. Eine Unterbrechung der Therapie mit Deferipron sollte in Erwägung gezogen werden, wenn

Körpergewicht (kg)	Tagesgesamtdosis (mg)	Einzeldosis in mg (3 × täglich)	Anzahl der Tabletten (3 × täglich)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

die Ferritinwerte im Serum unter 500 µg/l fallen.

Kinder und Jugendliche

Bezüglich der Anwendung von Deferipron bei Kindern zwischen 6 und 10 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor; keinerlei Daten über Deferipron liegen für Kinder unter 6 Jahren vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 aufgeführt sind.
- Anamnestisch belegte rezidivierende Neutropenie-Schübe.
- Anamnestisch belegte Agranulozytose.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Aufgrund des unbekannten Mechanismus der durch Deferipron induzierten Neutropenie dürfen Patienten keinerlei Arzneimittel einnehmen, die zu Neutropenie oder Agranulozytose führen können (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Neutropenie/Agranulozytose

Erwiesenermaßen verursacht Deferipron Neutropenien bis hin zu Agranulozytosen. Die Neutrophilenzahlen des Patienten sind wöchentlich zu kontrollieren.

In klinischen Studien hat sich die wöchentliche Überwachung der Neutrophilenzahl zur Identifizierung von Neutropenie- und Agranulozytose-Fällen als wirksam erwiesen. Neutropenie und Agranulozytose gingen zurück, sobald die Therapie abgesetzt wurde. Wenn der Patient während der Behandlung mit Deferipron eine Infektion entwickelt, sollte die Behandlung unterbrochen und die Neutrophilenzahl öfter kontrolliert werden. Die Patienten müssen angewiesen werden, ihrem Arzt unverzüglich alle Symptome zu melden, die auf eine Infektion hindeuten, wie z.B. Fieber, Halsschmerzen und grippeartige Symptome.

Nachfolgend werden Hinweise zur Behandlung einer Neutropenie gegeben. Es empfiehlt sich, immer einen entsprechenden Behandlungsplan zur Hand zu haben, bevor bei einem Patienten eine Deferipron-Therapie eingeleitet wird.

Bei Patienten mit bestehender Neutropenie darf eine Behandlung mit Deferipron nicht eingeleitet werden. Das Risiko einer Agranulozytose und Neutropenie ist bei einem Ausgangswert der niedrigen absoluten Neutrophilenzahl unter $1,5 \times 10^9/l$ größer.

Hinweise für den Fall einer Neutropenie:

Weisen Sie den Patienten an, Deferipron und alle anderen Arzneimittel, die potenzielle Verursacher von Neutropenie sind, unverzüglich abzusetzen. Der Patient sollte außerdem angewiesen werden, den Kontakt mit anderen Personen einzuschränken, um das Infektionsrisiko zu reduzieren. Unmittelbar nach Diagnose der neutropenischen Störung muss ein Blutstatus mit weißem Blutbild unter Ausschluss kernhaltiger Erythrozyten gemacht und die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl bestimmt werden. Diese Kontrollen sind täglich zu wiederholen. Es wird empfohlen, nach Abklingen der Neutropenie das Blutbild, die Leukozytenzahl, die Neutrophilen- und die Thrombozytenzahl drei Wochen lang jede Woche zu kontrollieren, um sicher sein zu können, dass sich der Patient von der Neutropenie vollständig erholt. Sollten zeitgleich zur Neutropenie Anzeichen einer Infektion auftreten, sind die entsprechenden Kulturen und Diagnoseverfahren durchzuführen. Außerdem ist ein geeignetes Therapieregime zu implementieren.

Hinweise für den Fall einer schweren Neutropenie oder Agranulozytose:

Gehen Sie nach den obigen Richtlinien vor und leiten Sie am selben Tag, an dem der krankhafte Zustand festgestellt wird, eine geeignete Behandlung ein, z.B. mit Granulozyten-Kolonie-stimulierenden Faktoren, und setzen Sie die Behandlung täglich fort, bis sich die Neutrophilenwerte normalisiert haben. Sorgen Sie für eine Schutzisolation des Patienten und weisen Sie ihn, falls klinisch indiziert, ins Krankenhaus ein.

Da über die Wiederaufnahme einer Deferipron-Behandlung nur begrenzt Daten vorliegen, wird bei Neutropenie eine Therapie-wiederaufnahme nicht empfohlen. Bei Agranulozytose ist eine Wiederaufnahme der Behandlung kontraindiziert.

Kanzerogenität/Mutagenität

Angesichts der genotoxischen Ergebnisse der präklinischen Prüfungen kann ein kanzerogenes Potenzial bei Deferipron allerdings nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Ferriprox 500 mg Filmtabletten

Zn²⁺-Spiegel

Es wird empfohlen, den Zn²⁺-Plasmaspiegel zu beobachten und bei zu niedrigen Werten eine Substitutionstherapie durchzuführen.

HIV-positive und andere immunkompromittierte Patienten

Über die Anwendung von Deferipron bei HIV-positiven und anderweitig immunkompromittierten Patienten liegen keine Daten vor. Angesichts der Tatsache, dass eine Deferipron-Therapie mit Neutropenie und Agranulozytose einhergehen kann, sollte bei immunkompromittierten Patienten eine Deferipron-Therapie allerdings nur dann eingeleitet werden, wenn der potenzielle Nutzen die potenziellen Risiken übersteigt.

Nieren- und Leberfunktionsstörungen und Leberfibrose

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Deferipron bei Patienten mit Nieren- oder Leberschäden vor. Da Deferipron hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden wird, kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ein erhöhtes Komplikationsrisiko nicht ausgeschlossen werden. Da Deferipron in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit Leberinsuffizienz Vorsicht geboten. Bei dieser Patientenpopulation muss die Nieren- und Leberfunktion während der Behandlung mit Deferipron überwacht werden. Bei persistierender Erhöhung der Alaninaminotransferase-Werte im Serum (ALAT) sollte eine Unterbrechung der Deferipron-Therapie erwogen werden.

Bei Thalassämie-Patienten besteht ein Zusammenhang zwischen Leberfibrose und Eisenüberladung und/oder Hepatitis C. Bei Hepatitis-C-Patienten ist besonders sorgsam auf eine optimale Eisenchelatbildung zu achten. Bei diesen Patienten wird eine sorgfältige Leberhistologie empfohlen.

Urinverfärbung

Infolge der Ausscheidung des Eisen-Deferipron-Komplexes kann sich der Urin rötlich-braun verfärben. Hiervon sollten die Patienten in Kenntnis gesetzt werden.

Chronische Überdosierung und neurologische Störungen

Bei Kindern, die mehrere Jahre lang mit dem 2,5- bis 3-Fachen der empfohlenen Dosis behandelt worden sind, wurden neurologische Störungen beobachtet. Verschreibende Ärzte seien darauf hingewiesen, dass die Anwendung von Dosen über 100 mg/kg/Tag nicht empfohlen wird (siehe Abschnitt 4.8 und 4.9).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund des unbekannten Mechanismus der durch Deferipron induzierten Neutropenie müssen Patienten keinerlei Arzneimittel einnehmen, die zu Neutropenie oder Agranulozytose führen können (siehe Abschnitt 4.3).

Wechselwirkungen zwischen Deferipron und anderen Arzneimitteln sind nicht berichtet worden. Da sich Deferipron jedoch an Metallkationen bindet, sind Wechselwirkungen zwischen Deferipron und Arzneimitteln,

die trivalente Kationen enthalten, wie z.B. Antazida auf Aluminiumbasis, nicht auszuschließen. Deshalb wird empfohlen, aluminiumhaltige Antazida nicht gleichzeitig mit Deferipron anzuwenden.

Die Sicherheit der gleichzeitigen Anwendung von Deferipron und Vitamin C wurde bisher nicht formell untersucht. Allerdings ist angesichts der berichteten unerwünschten Wechselwirkungen, die zwischen Deferoxamin und Vitamin C auftreten können, bei gleichzeitiger Gabe von Deferipron und Vitamin C Vorsicht geboten.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Deferipron bei Schwangeren vor. In tierexperimentellen Studien wurde eine Reproduktionstoxizität nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für Menschen ist nicht bekannt.

Gebärfähige Frauen müssen aufgrund der klastogenen und teratogenen Eigenschaften des Arzneimittels dazu angehalten werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden. Es muss ihnen dringend geraten werden, Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden und im Falle einer Schwangerschaft oder geplanten Schwangerschaft Deferipron unverzüglich abzusetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Deferipron in die menschliche Muttermilch ausgeschieden wird. Pränatale und postnatale Reproduktionsstudien an Tieren wurden nicht durchgeführt. Deferipron darf nicht von stillenden Müttern eingenommen werden. Ist eine Behandlung unvermeidlich, muss mit dem Stillen aufgehört werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Bei Tieren wurden keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit oder frühe embryonale Entwicklung beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen, die bei der Therapie mit Deferipron in klinischen Studien gemeldet wurden, waren Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen des Abdomens und Chromaturie. Diese Nebenwirkungen wurden bei mehr als 10% der Patienten gemeldet. Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die in klinischen Studien zu Deferipron gemeldet wurden, war die Agranulozytose, definiert als absoluter Neutrophilenwert von weniger als $0,5 \times 10^9/l$. Diese Nebenwirkung trat bei ca. 1% der Patienten auf. Weniger schwere Neutropenie-Episoden wurden bei ca. 5% der Patienten gemeldet.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen

Häufigkeit von Nebenwirkungen: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/100$), nicht

bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die schwerste Nebenwirkung, über die in klinischen Studien mit Deferipron berichtet wurde, ist die Agranulozytose (Neutrophile $< 0,5 \times 10^9/l$) mit einer Häufigkeit von 1,1% (0,6 Fälle pro 100 Patientenbehandlungsjahre) (siehe Abschnitt 4.4). Die beobachtete Häufigkeit weniger schwerwiegender Formen der Neutropenie (Neutrophile $< 1,5 \times 10^9/l$) beträgt 4,9% (2,5 Fälle pro 100 Patientenjahre). Diese Inzidenzrate ist im Kontext einer grundsätzlichen Neutropenie-Häufung bei Thalassämie-Patienten, insbesondere solchen mit Hypersplenie, zu betrachten.

Weiterhin wurden infolge der Deferipron-Therapie Fälle von meist leichter und vorübergehender Diarrhöe bekannt. Nebenwirkungen im Magendarmbereich treten zu Beginn der Therapie häufiger auf und gehen bei den meisten Patienten innerhalb weniger Wochen zurück, ohne dass die Behandlung abgesetzt werden muss. Bei einigen Patienten kann eine Reduzierung der Deferipron-Dosis und spätere graduelle Wiedereinstellung auf die anfängliche Dosis Abhilfe schaffen. Unter der Behandlung mit Deferipron wurde ebenfalls über Arthropathien unterschiedlich starker Ausbildung berichtet, angefangen von leichten Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken bis hin zu schwerer Arthritis mit Gelenkergüssen und erheblicher Invalidität. Leichte Arthropathien sind im Allgemeinen von kurzer Dauer.

Bei einigen mit Deferipron behandelten Patienten wurden erhöhte Leberenzymwerte beobachtet. In der Mehrzahl dieser Fälle war die Erhöhung asymptomatisch und vorübergehend und ging von sich aus auf die Ausgangswerte zurück, ohne dass die Deferipron-Behandlung abgesetzt oder die Dosis reduziert werden musste (siehe Abschnitt 4.4).

Bei manchen Patienten wurde eine Progredienz der Fibrose mit Zunahme des erhöhten Eisenspiegels oder Hepatitis C beobachtet.

In einer kleinen Anzahl von Fällen wurden unter Deferipron niedrige Zink-Plasmaspiegel beobachtet, die sich unter oraler Zinksubstitution normalisierten.

Bei Kindern, denen mehrere Jahre lang auf freiwilliger Basis mehr als das 2,5-Fache der empfohlenen Höchstdosis von 100 mg/kg/Tag verschrieben worden war, sind neurologische Störungen (beispielsweise zerebellare Symptome, Diplopie, lateraler Nystagmus, psychomotorische Verlangsamung, Handbewegungen und axiale Hypotonie) beobachtet worden. Die neurologischen Störungen klangen nach Absetzen von Deferipron allmählich ab (siehe Abschnitt 4.4 und 4.9).

4.9 Überdosierung

Es sind keine Fälle einer akuten Überdosis bekannt. Jedoch sind bei Kindern, denen mehrere Jahre lang auf freiwilliger Basis mehr als das 2,5-Fache der empfohlenen

SYSTEMORGANKLASSE	SEHR HÄUFIG (≥ 1/10)	HÄUFIG (≥ 1/100, < 1/10)	HÄUFIGKEIT NICHT BEKANNT
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Neutropenie Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerz	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Bauchschmerzen Erbrechen	Diarrhöe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag, Urticaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Chromaturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Mattigkeit	
Untersuchungen		Erhöhte Leberwerte	

Höchstdosis von 100 mg/kg/Tag verschrieben worden war, neurologische Störungen (beispielsweise zerebellare Symptome, Diplopie, lateraler Nystagmus, psychomotorische Verlangsamung, Handbewegungen und axiale Hypotonie) beobachtet worden. Die neurologischen Störungen entwickelten sich nach dem Absetzen von Deferiprone schrittweise zurück.

Im Falle einer Überdosis ist eine genaue klinische Überwachung des Patienten erforderlich.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen-Chelatbildner, ATC-Code: V03AC02

Wirkmechanismus

Der Wirkstoff ist Deferipron (3-Hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4-on). Es handelt sich dabei um einen zweizähligen Liganden, der sich im molaren Verhältnis von 3 : 1 an Eisen bindet.

Pharmakodynamische Wirkungen

Klinische Studien haben gezeigt, dass Feriprox die Eisenausscheidung fördert und eine Dosis von 25 mg/kg dreimal täglich eine Progression der Eisenakkumulation – wie über Serumferritin nachgewiesen – bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten aufhalten kann. Allerdings kann eine Therapie mit Chelatbildnern nicht unbedingt vor eiseninduzierten Organschädigungen schützen.

Klinische Wirksamkeit und Unbedenklichkeit

Die Studien LA16-0102, LA-01 und LA08-9701 verglichen die Wirksamkeit von Feriprox und Deferoxamin zur Senkung des Serumferritins bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten. Feriprox und Deferoxamin ergaben netto eine äquivalente Stabilisierung oder Reduzierung der Eisenlast im Körper, trotz der kontinuierlichen transfusionsbedingten Eisenzufuhr bei diesen Patienten (die Regressionsanalyse der beiden Behandlungsgruppen ergab keinen Un-

terschied im Anteil der Patienten mit einem negativen Trend im Serumferritin; $p > 0,05$).

Zur Quantifizierung der Eisenlast im Myokard kam ferner die magnetische Resonanztomografie (MRT) mit T2*-Gewichtung zum Einsatz. Eine Eisenüberladung führt zu einem konzentrationsabhängigen Signalverlust im T2*-gewichteten MRT. Das heißt, erhöhte Eisenwerte im Myokard reduzieren die myokardialen MRT-T2*-Werte. Myokardiale MRT-T2*-Werte von weniger als 20 Millisekunden bedeuten eine Eisenüberladung des Herzens. Eine Zunahme der MRT-T2*-Werte nach Behandlung deutet darauf hin, dass Eisen aus dem Herzen entfernt wird. Es wurde ein positiver Zusammenhang zwischen den MRT-T2*-Werten und der Herzfunktion (gemessen anhand der linksventrikulären Auswurfraction (LVEF)) dokumentiert.

Studie LA16-0102 verglich die Wirksamkeit von Feriprox und Deferoxamin zur Reduzierung der kardialen Eisenüberladung und Verbesserung der Herzfunktion (gemessen anhand der LVEF) bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten. Einundsechzig Patienten mit einer kardialen Eisenüberladung, die zuvor mit Deferoxamin behandelt worden waren, wurden randomisiert und entweder weiterhin mit Deferoxamin (Durchschnittsdosis 43 mg/kg/Tag; $n = 31$) behandelt oder auf Feriprox (Durchschnittsdosis 92 mg/kg/Tag, $n = 29$) umgestellt. Während der 12-monatigen Studiendauer erwies sich Feriprox in Bezug auf die Reduzierung der kardialen Eisenüberladung gegenüber Deferoxamin überlegen. Bei Patienten, die mit Feriprox behandelt wurden, zeigte sich eine Verbesserung im kardialen T2*-Wert um mehr als 3 Millisekunden, im Vergleich zu ca. 1 Millisekunde bei den mit Deferoxamin behandelten Patienten. Zum gleichen Zeitpunkt hatte sich die LVEF in der Feriprox-Gruppe um $3,07 \pm 3,58$ absolute Einheiten (%) erhöht, und um $0,32 \pm 3,38$ absolute Einheiten (%) in der Deferoxamin-Gruppe (Differenz zwischen den Gruppen $p = 0,003$).

Studie LA12-9907 verglich die Überlebensraten, Inzidenz und Progression von Herzer-

krankungen bei 129 Patienten mit Thalassaemia major. Diese Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren mit Feriprox ($n = 54$) oder Deferoxamin ($n = 75$) behandelt. Die Beurteilung der kardialen Endpunkte erfolgte durch Echokardiogramm, Elektrokardiogramm, Einteilung nach NYHA-Klasse (New York Heart Association) und Tod durch Herzkrankheit. Es gab keine signifikanten Unterschiede im Prozentsatz an Patienten mit Herzfunktionsstörungen bei der ersten Untersuchung (13% bei Feriprox gegenüber 16% bei Deferoxamin). Unter den Patienten mit Herzfunktionsstörungen bei der ersten Untersuchung zeigte keiner der mit Deferipron behandelten Patienten eine Verschlechterung des Herzstatus ($p = 0,245$), gegenüber vier (33%) der mit Deferoxamin behandelten Patienten. Neu diagnostizierte Herzfunktionsstörungen traten bei 13 (20,6%) der mit Deferoxamin behandelten Patienten und bei 2 (4,3%) der mit Feriprox behandelten Patienten auf. Diese Patienten hatten bei der ersten Untersuchung keine Herzkrankheit ($p = 0,013$). Insgesamt zeigten sich bei den mit Feriprox behandelten Patienten von der ersten bis zur letzten Untersuchung weniger Fälle einer Verschlechterung der Herzfunktion als bei den mit Deferoxamin behandelten Patienten (4% gegenüber 20%, $p = 0,007$).

Die Daten der veröffentlichten Literatur decken sich mit den Ergebnissen der Apotex-Studien und zeigen, dass bei den mit Feriprox behandelten Patienten weniger Fälle von Herzkrankheit und/oder längere Überlebenszeiten auftraten als bei den mit Deferoxamin behandelten Patienten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Deferipron wird schnell aus dem oberen Magendarmtrakt resorbiert. Serumspitzenkonzentrationen treten bei nüchternen Patienten 45 bis 60 Minuten nach Gabe einer Einzeldosis auf. Bei nicht nüchternen Patienten kann sich dieser Zeitraum auf 2 Stunden verlängern.

Ferriprox 500 mg Filmtabletten

Nach einer Dosis von 25 mg/kg wurden bei nicht nüchternen Patienten niedrigere Serumspitzenkonzentrationen (85 µmol/l) als bei nüchternen Patienten (126 µmol/l) gemessen, obwohl es bei Deferipron-Gabe bei gleichzeitiger Nahrungszufuhr nicht zu einer Abnahme der resorbierten Substanzmenge kam.

Biotransformation

Deferipron wird überwiegend zu einem Glucuronidkonjugat metabolisiert. Dieser Metabolit weist aufgrund der Inaktivierung der 3-Hydroxy-Gruppe von Deferipron keinerlei Eisenbindungskapazität auf. Die höchsten Serumkonzentrationen des Glucuronids treten 2 bis 3 Stunden nach der Deferipron-Gabe auf.

Elimination

Beim Menschen wird Deferipron hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Den Untersuchungen zufolge finden sich 75% bis 90% der eingenommenen Dosis in den ersten 24 Stunden als freies Deferipron, als Glucuronidmetabolit und als Eisen-Deferipron-Komplex im Urin wieder. Die über den Stuhl ausgeschiedene Menge variiert. Bei den meisten Patienten beträgt die biologische Halbwertszeit 2 bis 3 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Studien wurden an Tierspezies einschliesslich Mäusen, Ratten, Kaninchen, Hunden und Affen durchgeführt.

Am häufigsten traten bei Tieren ohne Eisenüberladung bei Dosen von 100 mg/kg/Tag und mehr hämatologische Effekte wie Verminderung der Zellzahl im Knochenmark sowie der Leukozyten-, der Erythrozyten- und/oder der Thrombozytenzahl im peripheren Blut auf.

Weiterhin wurden bei Dosen von 100 mg/kg/Tag oder mehr bei Tieren ohne Eisenüberladung eine Atrophie von Thymus, lymphoidem Gewebe und Hoden sowie eine Hypertrophie der Nebennieren festgestellt.

Es wurden keine Studien zur Kanzerogenität von Deferipron an Tieren durchgeführt. Das genotoxische Potenzial von Deferipron wurde in einer *In-vitro*- und *In-vivo*-Testreihe untersucht. Dabei zeigte Deferipron keine direkten mutagenen Eigenschaften; allerdings sind bei *In-vitro*-Versuchen ebenso wie bei *In-vivo*-Versuchen an Tieren sehr wohl klastogene Merkmale in Erscheinung getreten.

In Reproduktionsstudien an trächtigen Ratten und Kaninchen ohne Eisenüberladung erwies sich Deferipron bereits in so niedrigen Dosierungen wie 25 mg/kg/Tag als teratogen und embryotoxisch. Bei männlichen und weiblichen Ratten ohne Eisenüberlast, die Deferipron oral in Dosen von bis zu 75 mg/kg zweimal täglich über 28 Tage (Männchen) oder über 2 Wochen (Weibchen) vor der Paarung und bis zur Terminierung (Männchen) bzw. zur frühen Gestationsphase (Weibchen) erhielten, zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität oder frühe embryonale Entwicklung. Bei Weibchen führten alle getesteten Dosen zu einer Beeinflussung des Ovulationszyklus und einer Hinauszögerung des Zeitpunkts bis zur bestätigten Paarung.

Pränatale und postnatale Reproduktionsstudien wurden an Tieren nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose
Macrogol 3350
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit kindergesichertem Verschluss erhältlich (Polypropylen).

Jede Packung enthält eine Flasche mit 100 Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/99/108/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung:
25. August 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
25. August 2009

10. STAND DER INFORMATION

04/2013

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin