

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferriprox 500 mg Filmtabletten
Ferriprox 1000 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ferriprox 500 mg Filmtabletten

Eine Tablette enthält 500 mg Deferipron.

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten

Eine Tablette enthält 1000 mg Deferipron.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Ferriprox 500 mg Filmtabletten

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

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten

Weiß bis cremefarbige, kapselförmige Filmtabletten mit dem Aufdruck „APO“ Halbierung „1000“ 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

Die Monotherapie mit Ferriprox ist zur Therapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist.

Ferriprox in Kombination mit einem anderen Chelatbildner (siehe Abschnitt 4.4) ist bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine Monotherapie mit einem Eisenchelatabbildner ineffektiv ist oder wenn die Verhinderung oder Behandlung lebensbedrohender Eisenüberlast (vor allem des Herzens) eine schnelle oder intensive Korrektur rechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2).

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 Thalassämie-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 unten stehende Tabellen für empfohlene Dosis entsprechend dem Körpergewicht in 10 kg-Schritten.

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

Dosierungstabelle für Ferriprox 500 mg Filmtabletten

Körpergewicht (kg)	Tagesgesamtdosis (mg)	Einzeldosis in mg (3 x täglich)	Anzahl der Tabletten (3 x 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

Dosierungstabelle für Ferriprox 1000 mg Filmtabletten

Körpergewicht (kg)	Tagesgesamtdosis (mg)	Anzahl Tabletten zu 1000 mg*		
		Morgens	Mittags	Abends
20	1500	0,5	0,5	0,5
30	2250	1,0	0,5	1,0
40	3000	1,0	1,0	1,0
50	3750	1,5	1,0	1,5
60	4500	1,5	1,5	1,5
70	5250	2,0	1,5	2,0
80	6000	2,0	2,0	2,0
90	6750	2,5	2,0	2,5

*Tablettenzahl auf die nächste halbe Tablette gerundet

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).

Dosisanpassung

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 die Ferritin im Serum unter 500 µg/l fallen.

Dosisanpassungen bei Anwendung mit anderen Eisenchelatlern

Im Falle von Patienten, bei denen eine Monotherapie ungeeignet ist, kann Ferriprox in Standarddosis (75 mg/kg/Tag) mit Deferoxamin gegeben werden. Die Dosis sollte jedoch 100 mg/kg/Tag nicht überschreiten.

Bei einer durch Eisen induzierten Herzinsuffizienz sollte Ferriprox zu 75-100 mg/kg/Tag zur Deferoxamin-Therapie hinzugefügt werden. Die Fachinformation zu Deferoxamin sollte beachtet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Eisenchelatlern empfiehlt sich nicht bei Patienten, deren Ferritin im Serum unter 500 µg/l fällt, da das Risiko der Entfernung von zu viel Eisen besteht.

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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch belegte rezidivierende Neutropenie-Schübe.
- Anamnestisch belegte Agranulozytose.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).
- Aufgrund des unbekanntes 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 Vorsichtsmaßnahmen 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 Schutzisolierung 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 Therapiewiederaufnahme 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).

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).

Kombinierte Verwendung mit anderen Eisenchelatbildnern

Eine Kombinationstherapie sollte fallweise in Betracht gezogen werden. Das Ansprechen auf die Therapie sollte regelmäßig überprüft und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen sorgfältig beobachtet werden. Bei der Anwendung von Deferipron in Kombination mit Deferoxamin wurden Todesfälle und lebensbedrohliche Situationen (infolge von Agranulozytose) gemeldet. Eine Kombinationstherapie mit Deferoxamin empfiehlt sich nicht, wenn die Monotherapie mit einem der Chelatbildner ausreichend ist oder das Ferritin im Serum unter 500 µg/l fällt. Zu der kombinierten Anwendung von Ferriprox und Deferasirox liegen nur begrenzte Daten vor, und eine solche Kombination sollte nur mit Vorsicht in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Da sich Deferipron 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 wurde, 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 Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit von Nebenwirkungen: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

SYSTEMORGANKLASSE	SEHR HÄUFIG ($\geq 1/10$)	HÄUFIG ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	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 Knochenkrankungen		Arthralgie	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Chromaturie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Mattigkeit	
Untersuchungen		Erhöhte Leberwerte	

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).

Das Sicherheitsprofil einer Kombinationstherapie (Deferipron und Deferoxamin), beobachtet in klinischen Studien, der Praxiserfahrung oder der veröffentlichten Fachliteratur, entspricht dem Profil einer Monotherapie.

Daten der gemeinsamen Sicherheitsdatenbank aus klinischen Studien (1343 Patientenjahre der Monotherapie mit Ferriprox sowie 244 Patientenjahre der Kombinationstherapie mit Ferriprox und Deferoxamin) zeigten statistisch signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen, basierend auf der Systemorganklasse für „Herzerkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“. Die Häufigkeit von „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ war bei der Kombinationstherapie geringer als bei der Monotherapie, während die Häufigkeit von „Herzerkrankungen“ bei der Kombinationstherapie höher war als bei der Monotherapie. Die höhere Häufigkeit von „Herzerkrankungen“ bei der Kombinationstherapie als bei der Monotherapie erklärt sich möglicherweise aus der höheren Anzahl bereits bestehender Herzerkrankungen bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten. Eine sorgfältige Beobachtung von kardialen Ereignissen bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, ist geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei 18 Kindern und 97 Erwachsenen, die eine Kombinationstherapie erhielten, wies keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen auf; eine Ausnahme war Arthropathie (11,1 % bei Kindern und keine bei Erwachsenen, $p = 0,02$). Eine Bewertung der Reaktionsrate pro 100 Patientenjahre Behandlung zeigte, dass nur Diarrhoe erheblich öfter bei Kindern auftrat (11,05) als bei Erwachsenen (2,01; $p = 0,01$).

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 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 Deferipron 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 Ferriprox 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. Daten aus der veröffentlichten Fachliteratur zum Eisenspiegel bei Patienten mit Thalassaemia major zeigen, dass die gleichzeitige Verwendung von Ferriprox mit Deferoxamin (Anwendung beider Chelatbildner am gleichen Tag, entweder gleichzeitig oder nacheinander, also z. B. Ferriprox tagsüber und Deferoxamin nachts) eine stärkere Eisenausscheidung bewirkt als jeweils ein Arzneimittel allein. Die Dosierung von Ferriprox in diesen Studien reichte von 50 bis 100 mg/kg/Tag und die Dosierung von Deferoxamin von 40 bis 60 mg/kg/Tag. 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 Ferriprox und Deferoxamin zur Senkung des Serumferritins bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten. Ferriprox 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 Unterschied 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 Auswurffraktion (LVEF)) dokumentiert.

Studie LA16-0102 verglich die Wirksamkeit von Ferriprox 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 Ferriprox (Durchschnittsdosis 92 mg/kg/Tag, $n=29$) umgestellt. Während der 12-monatigen Studiendauer erwies sich Ferriprox in Bezug auf die Reduzierung der kardialen Eisenüberladung gegenüber Deferoxamin überlegen. Bei Patienten, die mit Ferriprox 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 Ferriprox-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 Herzerkrankungen bei 129 Patienten mit Thalassaemia major. Diese Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren mit Ferriprox ($n=54$) 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 Ferriprox gegenüber 16% bei Deferoxamin). Unter den Patienten mit Herzfunktionsstörungen bei der ersten Untersuchung zeigte keiner der mit Ferriprox 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 Ferriprox behandelten Patienten auf. Diese Patienten hatten bei der ersten Untersuchung keine Herzkrankheit ($p=0,013$). Insgesamt zeigten sich bei den mit Ferriprox 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 Ferriprox behandelten Patienten weniger Fälle von Herzkrankheit und/oder längere Überlebenszeiten auftraten als bei den mit Deferoxamin behandelten Patienten.

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie bewertete man die Wirkung der gleichzeitigen Therapie mit Ferriprox und Deferoxamin bei Patienten mit Thalassaemia major, die zuvor die gängige Chelatbildner-Monotherapie mit subkutan angewendetem Deferoxamin erhalten hatten und eine milde bis moderate kardiale Eisenbelastung aufwiesen (myokardialer $T2^*$ -Wert von 8 bis 20 ms). Nach der Randomisierung erhielten 32 Patienten Deferoxamin (43,4 mg/kg/Tag an 5 Tagen pro Woche) und Ferriprox (75 mg/kg/Tag); 33 Patienten erhielten nur Deferoxamin (34,9 mg/kg/Tag an 5 Tagen pro Woche). Nach einjähriger Therapiestudie verzeichneten Patienten mit gleichzeitiger Chelattherapie eine erheblich stärkere Reduzierung der Serumferritinwerte (1574 $\mu\text{g/l}$ auf 598 $\mu\text{g/l}$ mit gleichzeitiger Therapie ggü. 1379 $\mu\text{g/l}$ auf 1146 $\mu\text{g/l}$ mit Deferoxamin-Monotherapie, $p<0,001$), eine erheblich stärkere Reduzierung der myokardialen Eisenüberlast, bewertet anhand eines gestiegenen MRT $T2^*$ -Werts (11,7 ms auf 17,7 ms mit gleichzeitiger Therapie ggü. 12,4 ms auf 15,7 ms mit Deferoxamin-Monotherapie, $p=0,02$) und eine erheblich stärkere Reduzierung der Eisenkonzentration in der Leber, ebenfalls bewertet anhand eines gestiegenen MRT $T2^*$ -Werts (4,9 ms auf 10,7 ms mit gleichzeitiger Therapie ggü. 4,2 ms auf 5,0 ms mit Deferoxamin-Monotherapie, $p<0,001$).

Die Studie LA37-1111 wurde durchgeführt, um die Wirkung therapeutischer (33 mg/kg) und suprathérapeutischer (50 mg/kg) oraler Einzeldosen von Deferipron auf die Länge des kardialen QT-Intervalls bei gesunden Probanden zu bewerten. Die maximale Differenz zwischen den LS-Mittelwerten der therapeutischen Dosis und des Placebos betrug 3,01 ms (einseitige obere 95%-Vertrauensgrenze: 5,01 ms); zwischen den LS-Mittelwerten der suprathérapeutischen Dosis und des Placebos betrug die Differenz 5,23 ms (einseitige obere 95%-Vertrauensgrenze: 7,19 ms). Daraus wurde geschlossen, dass Ferriprox keine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls bewirkt.

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.

Nach einer Dosis von 25 mg/kg wurden bei nicht nüchternen Patienten niedrigere Serumspitzenkonzentrationen (85 $\mu\text{mol/l}$) als bei nüchternen Patienten (126 $\mu\text{mol/l}$) 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

Ferriprox 500 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Hypromellose

Macrogol 3350

Titandioxid

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten

Tablettenkern

Methylcellulose (USP A15LV)

Crospovidon

Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose (2910 USP/EP)

Hyprolose
Macrogol
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ferriprox 500 mg Filmtabletten
5 Jahre.

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten
3 Jahre.

Für die Flasche: Nach dem Öffnen innerhalb von 50 Tagen aufbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ferriprox 500 mg Filmtabletten
Nicht über 30° lagern.

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten
Nicht über 30° lagern.

Für die Flasche: Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Für die Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ferriprox 500 mg Filmtabletten

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen).

Jede Packung enthält eine Flasche mit 100 Tabletten.

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit kindergesichertem Polypropylen-Schnappdeckel und einem Trockenmittel.

Packungsgröße mit 50 Tabletten.

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit Polypropylen-Schraubverschluss und einem Trockenmittel.

Packungsgröße mit 100 Tabletten.

Perforierte Aluminium-Blisterpackungen zur Abgabe von Einzeldosen.

Packungsgröße mit 50 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

Ferriprox 500 mg Filmtabletten
EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten
EU/1/99/108/004
EU/1/99/108/005
EU/1/99/108/006

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

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferriprox 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Deferipron (25 g Deferipron in 250 ml und 50 g Deferipron in 500 ml).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 0,4 mg Gelborange S (E110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, rötlich-orangefarbene Flüssigkeit.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Die Monotherapie mit Ferriprox ist zur Therapie der Eisenüberlast bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder ungeeignet ist.

Ferriprox in Kombination mit einem anderen Chelatbildner (siehe Abschnitt 4.4) ist bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine Monotherapie mit einem Eisenchelatbildner ineffektiv ist oder wenn die Verhinderung oder Behandlung lebensbedrohender Eisenüberlast (vor allem des Herzens) eine schnelle oder intensive Korrektur rechtfertigt (siehe Abschnitt 4.2).

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 Thalassämie-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 Dosis pro kg Körpergewicht sollte auf 2,5 ml genau berechnet werden. Siehe unten stehende Tabelle für empfohlene Dosis entsprechend dem Körpergewicht in 10 kg-Schritten.

Dosierungstabelle

Um eine Dosis von etwa 75 mg/kg/Tag zu erzielen, wird die in unten stehender Tabelle empfohlene Volumen Lösung zum Einnehmen entsprechend dem Körpergewicht des Patienten angewendet. Beispiele für das Körpergewicht sind in 10 kg-Schritten aufgeführt.

Körpergewicht (kg)	Tagesgesamtdosis (mg)	Dosis (mg, 3 x täglich)	ml Lösung zum Einnehmen (3 x täglich)
20	1500	500	5,0
30	2250	750	7,5
40	3000	1000	10,0
50	3750	1250	12,5
60	4500	1500	15,0
70	5250	1750	17,5
80	6000	2000	20,0
90	6750	2250	22,5

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).

Dosisanpassung

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 die Ferritin im Serum unter 500 µg/l fallen.

Dosisanpassungen bei Anwendung mit anderen Eisenchelatlösungsmitteln

Im Falle von Patienten, bei denen eine Monotherapie ungeeignet ist, kann Ferriprox in Standarddosis (75 mg/kg/Tag) mit Deferoxamin gegeben werden. Die Dosis sollte jedoch 100 mg/kg/Tag nicht überschreiten.

Bei einer durch Eisen induzierten Herzinsuffizienz sollte Ferriprox zu 75-100 mg/kg/Tag zur Deferoxamin-Therapie hinzugefügt werden. Die Fachinformation zu Deferoxamin sollte beachtet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Eisenchelatlösungsmitteln empfiehlt sich nicht bei Patienten, deren Ferritin im Serum unter 500 µg/l fällt, da das Risiko der Entfernung von zu viel Eisen besteht.

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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anamnestisch belegte rezidivierende Neutropenie-Schübe.
- Anamnestisch belegte Agranulozytose.
- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

- Aufgrund des unbekanntenen 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 Vorsichtsmaßnahmen 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:

Der Patienten ist anzuweisen, Deferipron und alle anderen Arzneimittel, bei denen die Möglichkeit besteht, eine Neutropenie auszulösen, umgehend 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 Schutzisolierung 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 Therapiewiederaufnahme 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).

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 Eisenchelatformbildung 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).

Kombinierte Verwendung mit anderen Eisenchelatlern

Eine Kombinationstherapie sollte fallweise in Betracht gezogen werden. Das Ansprechen auf die Therapie sollte regelmäßig überprüft und das Auftreten von unerwünschten Ereignissen sorgfältig beobachtet werden. Bei der Anwendung von Deferipron in Kombination mit Deferoxamin wurden Todesfälle und lebensbedrohliche Situationen (infolge von Agranulozytose) gemeldet. Eine Kombinationstherapie mit Deferoxamin empfiehlt sich nicht, wenn die Monotherapie mit einem der Chelatbildner ausreichend ist oder das Ferritin im Serum unter 500 µg/l fällt. Zu der kombinierten Anwendung von Ferriprox und Deferasirox liegen nur begrenzte Daten vor, und eine solche Kombination sollte nur mit Vorsicht in Betracht gezogen werden.

Sonstige Bestandteile

Ferriprox Lösung zum Einnehmen enthält den Farbstoff Gelborange S (E110), der allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aufgrund des unbekanntes Mechanismus der Deferipron-induzierten Neutropenie dürfen Patienten keine Arzneimittel verwenden, die eine Neutropenie oder Agranulozytose verursachen können (siehe Abschnitt 4.3).

Da sich Deferipron 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 Auflistung der Nebenwirkungen

Häufigkeit von Nebenwirkungen: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

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 4.2, 4.4 und 4.9).

Das Sicherheitsprofil einer Kombinationstherapie (Deferipron und Deferoxamin), beobachtet in klinischen Studien, der Praxiserfahrung oder der veröffentlichten Fachliteratur, entspricht dem Profil einer Monotherapie.

Daten der gemeinsamen Sicherheitsdatenbank aus klinischen Studien (1343 Patientenjahre der Monotherapie mit Ferriprox sowie 244 Patientenjahre der Kombinationstherapie mit Ferriprox und Deferoxamin) zeigten statistisch signifikante ($p < 0,05$) Unterschiede in der Häufigkeit von Nebenwirkungen, basierend auf der Systemorganklasse für „Herzerkrankungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“. Die Häufigkeit von „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ und „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ war bei der Kombinationstherapie geringer als bei der Monotherapie, während die Häufigkeit von „Herzerkrankungen“ bei der Kombinationstherapie höher war als bei der Monotherapie. Die höhere Häufigkeit von „Herzerkrankungen“ bei der Kombinationstherapie als bei der Monotherapie erklärt sich möglicherweise aus der höheren Anzahl bereits bestehender Herzerkrankungen bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten. Eine sorgfältige Beobachtung von kardialen Ereignissen bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten, ist geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Häufigkeit von Nebenwirkungen bei 18 Kindern und 97 Erwachsenen, die eine Kombinationstherapie erhielten, wies keine nennenswerten Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen auf; eine Ausnahme war Arthropathie (11,1 % bei Kindern und keine bei Erwachsenen, $p = 0,02$). Eine Bewertung der Reaktionsrate pro 100 Patientenjahre Behandlung zeigte, dass nur Diarrhoe erheblich öfter bei Kindern auftrat (11,05) als bei Erwachsenen (2,01; $p = 0,01$).

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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 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 Deferipron 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 Ferriprox 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. Daten aus der veröffentlichten Fachliteratur zum Eisenspiegel bei Patienten mit Thalassaemia major zeigen, dass die gleichzeitige Verwendung von Ferriprox mit Deferoxamin (Anwendung beider Chelatbildner am gleichen Tag, entweder gleichzeitig oder nacheinander, also z. B. Ferriprox tagsüber und Deferoxamin nachts) eine stärkere Eisenausscheidung bewirkt als jeweils ein Arzneimittel allein. Die Dosierung von Ferriprox in diesen Studien reichte von 50 bis 100 mg/kg/Tag und die Dosierung von Deferoxamin von 40 bis 60 mg/kg/Tag. 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 Ferriprox und Deferoxamin zur Senkung des Serumferritins bei transfusionsabhängigen Thalassämie-Patienten. Ferriprox 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 Unterschied 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 Auswurffraktion (LVEF)) dokumentiert.

Studie LA16-0102 verglich die Wirksamkeit von Ferriprox 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 Ferriprox (Durchschnittsdosis 92 mg/kg/Tag, $n=29$) umgestellt. Während der 12-monatigen Studiendauer erwies sich Ferriprox in Bezug auf die Reduzierung der kardialen Eisenüberladung gegenüber Deferoxamin überlegen. Bei Patienten, die mit Ferriprox 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 Ferriprox-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 Herzerkrankungen bei 129 Patienten mit Thalassaemia major. Diese Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 4 Jahren mit Ferriprox ($n=54$) 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 Ferriprox 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 Ferriprox behandelten Patienten auf. Diese Patienten hatten bei der ersten Untersuchung keine Herzkrankheit ($p=0,013$). Insgesamt zeigten sich bei den mit Ferriprox 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 Ferriprox behandelten Patienten weniger Fälle von Herzkrankheit und/oder längere Überlebenszeiten auftraten als bei den mit Deferoxamin behandelten Patienten.

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten, doppelblinden Studie bewertete man die Wirkung der gleichzeitigen Therapie mit Ferriprox und Deferoxamin bei Patienten mit Thalassaemia major, die zuvor die gängige Chelatbildner-Monotherapie mit subkutan angewendetem Deferoxamin erhalten hatten und eine milde bis moderate kardiale Eisenbelastung aufwiesen (myokardialer $T2^*$ -Wert von 8 bis 20 ms). Nach der Randomisierung erhielten 32 Patienten Deferoxamin (43,4 mg/kg/Tag an 5 Tagen pro Woche) und Ferriprox (75 mg/kg/Tag); 33 Patienten erhielten nur Deferoxamin (34,9 mg/kg/Tag an 5 Tagen pro Woche). Nach einjähriger Therapiestudie verzeichneten Patienten mit gleichzeitiger Chelattherapie eine erheblich stärkere Reduzierung der Serumferritinwerte (1574 $\mu\text{g/l}$ auf 598 $\mu\text{g/l}$ mit gleichzeitiger Therapie ggü. 1379 $\mu\text{g/l}$ auf 1146 $\mu\text{g/l}$ mit Deferoxamin-Monotherapie, $p<0,001$), eine erheblich stärkere Reduzierung der myokardialen Eisenüberlast, bewertet anhand eines gestiegenen MRT $T2^*$ -Werts (11,7 ms auf 17,7 ms mit gleichzeitiger Therapie ggü. 12,4 ms auf 15,7 ms mit Deferoxamin-Monotherapie, $p=0,02$) und eine erheblich stärkere Reduzierung der Eisenkonzentration in der Leber, ebenfalls bewertet anhand eines gestiegenen MRT $T2^*$ -Werts (4,9 ms auf 10,7 ms mit gleichzeitiger Therapie ggü. 4,2 ms auf 5,0 ms mit Deferoxamin-Monotherapie, $p<0,001$).

Die Studie LA37-1111 wurde durchgeführt, um die Wirkung therapeutischer (33 mg/kg) und suprathérapeutischer (50 mg/kg) oraler Einzeldosen von Deferipron auf die Länge des kardialen QT-Intervalls bei gesunden Probanden zu bewerten. Die maximale Differenz zwischen den LS-Mittelwerten der therapeutischen Dosis und des Placebos betrug 3,01 ms (einseitige obere 95%-Vertrauensgrenze: 5,01 ms); zwischen den LS-Mittelwerten der suprathérapeutischen Dosis und des Placebos betrug die Differenz 5,23 ms (einseitige obere 95%-Vertrauensgrenze: 7,19 ms). Daraus wurde geschlossen, dass Ferriprox keine signifikante Verlängerung des QT-Intervalls bewirkt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Nach einer Dosis von 25 mg/kg wurden bei nicht nüchternen Patienten niedrigere Serumspitzenkonzentrationen (85 $\mu\text{mol/l}$) als bei nüchternen Patienten (126 $\mu\text{mol/l}$) 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

Gereinigtes Wasser
Hyetellose
Glycerol
Salzsäure 36%
Künstliches Kirsch-Aroma
Pfefferminzöl
Gelborange S (E110)
Sucralose (E955)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.
Nach dem Öffnen innerhalb von 35 Tagen aufbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bernsteinfarbene Flaschen aus Polyethylenterephthalat (PET) mit kindergesichertem Verschluss (Polypropylen) und einem graduierten Messbecher (Polypropylen).

Jede Packung enthält eine Flasche mit 250 ml bzw. 500 ml Lösung zum Einnehmen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/99/108/002
EU/1/99/108/003

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

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Apotex Nederland B.V.
Bio Science Park
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Niederlande

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagementplan

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

• Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollte in jeder Packung eine Erinnerungskarte für Patienten/Betreuer bereitstellen, deren Text der Packungsbeilage zu entnehmen ist.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
FLASCHE MIT 100 TABLETTEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferriprox 500 mg Filmtabletten
Deferipron

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 500 mg Deferipron.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE
BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON
STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/108/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ferriprox 500 mg

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS
FLASCHEN MIT 250 ML ODER 500 ML LÖSUNG ZUM EINNEHMEN**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferriprox 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Deferipron

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Deferipron (25 g Deferipron in 250 ml).
Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Deferipron (50 g Deferipron in 500 ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Gelborange S (E110); für weitere Informationen Gebrauchsinformation beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

250 ml Lösung zum Einnehmen
500 ml Lösung zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Nach dem Öffnen innerhalb von 35 Tagen aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/108/002
EU/1/99/108/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ferriprox 100 mg/ml

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG UND AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE MIT 50 TABLETTEN

FLASCHE MIT 100 TABLETTEN

PACKUNGEN MIT BLISTERPACKUNGEN ZU 50 TABLETTEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten

Deferipron

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält 1000 mg Deferipron.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

50 Filmtabletten

100 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Für die Flasche: Nach dem Öffnen innerhalb von 50 Tagen aufbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30°C lagern.

Für die Flasche: Zum Schutz vor Feuchtigkeit die Flasche dicht verschlossen halten.

Für die Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEN ARZNEIMITTELN ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/108/004 Flasche mit 50 Filmtabletten
EU/1/99/108/005 Flasche mit 100 Filmtabletten
EU/1/99/108/006 Blister, Packung zu 50 Filmtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ferriprox 1000 mg

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNGEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten
Deferipron

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Apotex Europe B.V.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ferriprox 500 mg Filmtabletten Deferipron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Information.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde nur Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Krankheitssymptome haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen erfahren, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Im Anhang dieser Gebrauchsinformation finden Sie eine Erinnerungskarte für Patienten/Pflegepersonen. Trennen Sie diese Karte ab, lesen Sie sie aufmerksam durch, und füllen Sie sie vollständig aus. Sie sollten diese Karte immer bei sich tragen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ferriprox und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ferriprox beachten?
3. Wie ist Ferriprox einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ferriprox aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ferriprox und wofür wird es angewendet?

Ferriprox enthält den Wirkstoff Deferipron. Ferriprox ist ein Arzneimittel, das Eisen aus dem Körper entfernt.

Ferriprox ist zur Behandlung der Eisenüberladung infolge häufiger Bluttransfusionen bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder inadäquat ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ferriprox beachten?

Ferriprox darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Deferipron oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn in Ihrer Krankengeschichte wiederholte Episoden einer Neutropenie (niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Neutrophile)) aufgetreten sind.
- wenn in Ihrer Krankengeschichte Fälle von Agranulozytose (sehr niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Neutrophile)) aufgetreten sind.
- wenn Sie zurzeit Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie oder Agranulozytose auslösen (siehe Abschnitt „Einnahme von Ferriprox zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei Einnahme von Ferriprox auftreten kann, sind sehr niedrige Werte an weißen Blutkörperchen (Neutrophile). Ein solcher Zustand, der als schwere Neutropenie oder Agranulozytose bekannt ist, ist bei 1 bis 2 von 100 Personen, die Ferriprox in klinischen Studien eingenommen haben, aufgetreten. Da die weißen Blutkörperchen zur Infektionsabwehr beitragen, besteht bei niedrigen Neutrophilenwerten die Gefahr

schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlicher Infektionen. Zur Überwachung im Hinblick auf eine Neutropenie wird Ihr Arzt Sie während Ihrer Behandlung mit Ferriprox in regelmäßigen und kurzen Abständen von jeweils einer Woche zur Blutuntersuchung einbestellen (zur Überprüfung der Anzahl weißer Blutkörperchen). Es ist sehr wichtig, dass Sie alle diese Termine einhalten. Bitte beachten Sie die Erinnerungskarte für Patienten/Pflegepersonen im Anhang dieser Gebrauchsinformation. Geben Sie unverzüglich Ihrem Arzt Bescheid, wenn Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome verspüren.

- Wenn Sie HIV-positiv sind oder Ihre Nieren- oder Leberfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt möglicherweise zusätzliche Tests empfehlen.

Ihr Arzt wird Sie ebenfalls zu Untersuchungen zur Kontrolle Ihres Körpereisenspiegels zu sich bitten. Außerdem müssen Sie sich möglicherweise Leberbiopsien unterziehen.

Einnahme von Ferriprox zusammen mit anderen Arzneimitteln

Nehmen Sie keine Arzneimittel ein, von denen bekannt ist, dass sie Neutropenie oder Agranulozytose auslösen (siehe Abschnitt „Ferriprox darf nicht eingenommen werden“). Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben oder einnehmen/anwenden könnten, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Nehmen Sie während der Behandlung mit Ferriprox keine aluminiumhaltigen Antazida ein.

Fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, ehe Sie Vitamin C zusammen mit Ferriprox einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder versuchen, schwanger zu werden. Dieses Arzneimittel könnte Ihrem Baby schwer schaden. Solange Sie Ferriprox einnehmen, müssen Sie wirksame Schwangerschaftsverhütung betreiben. Fragen Sie Ihren Arzt, welche Methode für Sie am besten ist. Wenn Sie im Verlauf der Behandlung mit Ferriprox schwanger werden, müssen Sie das Arzneimittel unverzüglich absetzen und Ihren Arzt informieren.

Wenn Sie stillen, dürfen Sie Ferriprox nicht einnehmen. Bitte beachten Sie die Erinnerungskarte für Patienten/Pflegepersonen im Anhang dieser Gebrauchsinformation.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

3. Wie ist Ferriprox einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die Dosis Ferriprox, die Sie einnehmen müssen, hängt von Ihrem Gewicht ab. Die übliche Dosis ist 25 mg/kg dreimal täglich, d.h. die Gesamttagesdosis liegt bei 75 mg/kg. Die Gesamtdosis sollte 100 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Nehmen Sie Ihre erste Dosis morgens ein. Nehmen Sie Ihre zweite Dosis mittags ein. Nehmen Sie Ihre dritte Dosis abends ein. Ferriprox kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden; möglicherweise fällt es Ihnen leichter, an die Einnahme von Ferriprox zu denken, wenn Sie es zu den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Ferriprox eingenommen haben, als Sie sollten

Es gibt keine Berichte einer akuten Überdosis von Ferriprox. Falls Sie versehentlich mehr als die verschriebene Dosis eingenommen haben, sollten Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.

Wenn Sie die Einnahme von Ferriprox vergessen haben

Am besten wirkt Ferriprox, wenn Sie keine Dosis vergessen. Sollten Sie einmal die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie das Arzneimittel bitte, sobald Sie daran denken, und wenden Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit an. Sollten Sie mehr als eine Einnahme vergessen haben,

nehmen Sie nicht eine doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern gehen Sie nach dem gewohnten Schema vor. Ändern Sie Ihre Tagesdosis bitte nicht, bevor Sie nicht zuerst Ihren Arzt gefragt haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigste schwere Nebenwirkung von Ferriprox ist eine sehr niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutrophile). Dieser Zustand, der als schwer wiegende Neutropenie oder Agranulozytose bezeichnet wird, ist bei 1 bis 2 von 100 Personen aufgetreten, die Ferriprox im Rahmen klinischer Studien angewendet haben. Eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen kann mit einer schweren und möglicherweise lebensbedrohlichen Infektion verbunden sein. Melden Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome bitte unverzüglich Ihrem Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- rötliche/braune Verfärbung des Urins.

Falls Ferriprox bei Ihnen Übelkeit oder Erbrechen auslöst, kann eine mit der Einnahme zeitgleiche Nahrungsaufnahme Abhilfe schaffen. Verfärbter Urin ist eine sehr häufige, jedoch harmlose Nebenwirkung.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Agranulozytose und Neutropenie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Erhöhte Leberenzymwerte
- Erschöpfung
- Appetitzunahme

Nicht bekannt (Häufigkeit kann auf der Basis der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

- allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag oder Nesselsucht

Die Beschwerden bei Gelenkschmerzen und -schwellungen reichten von leichten Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken bis hin zu schwerer Invalidität. Bei den meisten Patienten klangen die Schmerzen ab, ohne dass die Ferriprox-Behandlung abgebrochen werden musste.

Bei Kindern, denen mehrere Jahre lang auf freiwilliger Basis mehr als das Doppelte der empfohlenen Höchstdosis von 100 mg/kg/Tag verschrieben worden war, sind im Rahmen der Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung von Ferriprox neurologische Störungen (beispielsweise Zittern, Gehstörungen, Sehstörungen, willkürliche Muskelkontraktionen, Bewegungskordinationsstörungen) beobachtet worden. Diese Symptome klangen nach Absetzen von Ferriprox ab.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ferriprox aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30° C lagern.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ferriprox enthält

Der Wirkstoff ist Deferipron. Eine Tablette enthält 500 mg Deferipron.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid.

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol, Titandioxid.

Wie Ferriprox aussieht und Inhalt der Packung

Ferriprox-Tabletten sind weiße bis cremefarbige, kapselförmige Filmtabletten mit dem Aufdruck „APO“ Halbierung „500“ auf der einen Seite; die andere Seite ist glatt. Die Tabletten sind mit einer Bruchrille versehen und können durch Auseinanderbrechen halbiert werden. Ferriprox ist in Flaschen zu je 100 Tabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Niederlande

Hersteller: Apotex Nederland B.V.
Bio Science Park
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Niederlande

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum Ltd.
Tél/Tel: + 44 1638 72 23 80

Lietuva

Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o UAB CentralPharma Communications
Tel: + 370 5 2430444

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum Ltd.
Tél/Tel: + 44 1638 72 23 80

Česká republika
Apotex (ČR) s.r.o
Tel: +00420 234 705 700

Danmark
Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland
Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 6103 20269-0

Eesti
Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 6 015 540

Ελλάδα
DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España
Swedish Orphan Biovitrum S.L.
Tel: + 34 913 91 35 80

France
Swedish Orphan Biovitrum
Tél: + 33 1 85 78 03 40

Hrvatska
Providens d.o.o.
Tel: + 385 1 4874 500

Ireland
Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 72 23 80

Ísland
Swedish Orphan Biovitrum A/S
Sími: + 45 32 96 68 69

Italia
Chiesi Farmaceutici S.p.A
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: + 357 25 371056

Latvija
Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o CentralPharma Communications SIA
Tel: + 371 67 450 497

Magyarország
Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta
Swedish Orphan Biovitrum S.R.L.
Tel: + 39 0521 19 111

Nederland
Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1638 722380

Norge
Swedish Orphan Biovitrum AS
Tlf: + 47 66 82 34 00

Österreich
Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 6103 20269-0

Polska
Chiesi Poland Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 22 6201421

Portugal
Swedish Orphan Biovitrum S.L.
Tel: + 34 913 91 35 80

România
CHIESI ROMÂNIA S.R.L.
Tel: + 40 729 995 020

Slovenija
Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika
Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421-2-59 30 00 60

Suomi/Finland
Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
Puh/Tel: + 358 201 558 840

Sverige
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Tel: + 46 8 697 20 00

United Kingdom
Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 722380

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ferriprox 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen Deferipron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde nur Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Krankheitssymptome haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen erfahren, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Im Anhang dieser Gebrauchsinformation finden Sie eine Erinnerungskarte für Patienten/Pflegepersonen. Trennen Sie diese Karte ab, lesen Sie sie aufmerksam durch, und füllen Sie sie vollständig aus. Sie sollten diese Karte immer bei sich tragen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ferriprox und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ferriprox beachten?
3. Wie ist Ferriprox einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ferriprox aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ferriprox und wofür wird es angewendet?

Ferriprox enthält den Wirkstoff Deferipron. Ferriprox ist ein Arzneimittel, das Eisen aus dem Körper entfernt.

Ferriprox ist zur Behandlung der Eisenüberladung infolge häufiger Bluttransfusionen bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder inadäquat ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ferriprox beachten?

Ferriprox darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Deferipron oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn in Ihrer Krankengeschichte wiederholte Episoden einer Neutropenie (niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Neutrophile)) aufgetreten sind.
- wenn in Ihrer Krankengeschichte Fälle von Agranulozytose (sehr niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Neutrophile)) aufgetreten sind.
- wenn Sie zurzeit Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie oder Agranulozytose auslösen (siehe Abschnitt „Einnahme von Ferriprox zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei Einnahme von Ferriprox auftreten kann, sind sehr niedrige Werte an weißen Blutkörperchen (Neutrophile). Ein solcher Zustand, der als schwere Neutropenie oder Agranulozytose bekannt ist, ist bei 1 bis 2 von 100 Personen, die Ferriprox in klinischen Studien eingenommen haben, aufgetreten. Da die weißen Blutkörperchen zur Infektionsabwehr beitragen, besteht bei niedrigen Neutrophilenwerten die Gefahr

schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlicher Infektionen. Zur Überwachung im Hinblick auf eine Neutropenie wird Ihr Arzt Sie während Ihrer Behandlung mit Ferriprox in regelmäßigen und kurzen Abständen von jeweils einer Woche zur Blutuntersuchung einbestellen (zur Überprüfung der Anzahl weißer Blutkörperchen). Es ist sehr wichtig, dass Sie alle diese Termine einhalten. Bitte beachten Sie die Erinnerungskarte für Patienten/Pflegepersonen im Anhang dieser Gebrauchsinformation. Geben Sie unverzüglich Ihrem Arzt Bescheid, wenn Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome verspüren.

- Wenn Sie HIV-positiv sind oder Ihre Nieren- oder Leberfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt möglicherweise zusätzliche Tests empfehlen.

Ihr Arzt wird Sie ebenfalls zu Untersuchungen zur Kontrolle Ihres Körpereisenspiegels zu sich bitten. Außerdem müssen Sie sich möglicherweise Leberbiopsien unterziehen.

Einnahme von Ferriprox zusammen mit anderen Arzneimitteln

Nehmen Sie keine Arzneimittel ein, von denen bekannt ist, dass sie Neutropenie oder Agranulozytose auslösen (siehe Abschnitt „Ferriprox darf nicht eingenommen werden“). Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben oder einnehmen/anwenden könnten, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Nehmen Sie während der Behandlung mit Ferriprox keine aluminiumhaltigen Antazida ein.

Fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, ehe Sie Vitamin C zusammen mit Ferriprox einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder versuchen, schwanger zu werden. Dieses Arzneimittel könnte Ihrem Baby schwer schaden. Solange Sie Ferriprox einnehmen, müssen Sie wirksame Schwangerschaftsverhütung betreiben. Fragen Sie Ihren Arzt, welche Methode für Sie am besten ist. Wenn Sie im Verlauf der Behandlung mit Ferriprox schwanger werden, müssen Sie das Arzneimittel unverzüglich absetzen und Ihren Arzt informieren.

Wenn Sie stillen, dürfen Sie Ferriprox nicht einnehmen. Bitte beachten Sie die Erinnerungskarte für Patienten/Pflegepersonen im Anhang dieser Gebrauchsinformation.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

Ferriprox Lösung zum Einnehmen enthält Gelborange S (E110)

Gelborange S (E110) ist ein Farbstoff, der allergische Reaktionen auslösen kann.

3. Wie ist Ferriprox einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die Dosis Ferriprox, die Sie einnehmen müssen, hängt von Ihrem Gewicht ab. Die übliche Dosis ist 25 mg/kg dreimal täglich, d.h. die Gesamttagesdosis liegt bei 75 mg/kg. Die Gesamtdosis sollte 100 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Verwenden Sie den Messbecher, um die von Ihrem Arzt verschriebene Menge abzumessen. Nehmen Sie Ihre erste Dosis morgens ein. Nehmen Sie Ihre zweite Dosis mittags ein. Nehmen Sie Ihre dritte Dosis abends ein. Ferriprox kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden; möglicherweise fällt es Ihnen leichter, an die Einnahme von Ferriprox zu denken, wenn Sie es zu den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Ferriprox eingenommen haben, als Sie sollten

Es gibt keine Berichte einer akuten Überdosis von Ferriprox. Falls Sie versehentlich mehr als die verschriebene Dosis eingenommen haben, sollten Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.

Wenn Sie die Einnahme von Ferriprox vergessen haben

Am besten wirkt Ferriprox, wenn Sie keine Dosis vergessen. Sollten Sie einmal die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie das Arzneimittel bitte, sobald Sie daran denken, und wenden Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit an. Sollten Sie mehr als eine Einnahme vergessen haben, nehmen Sie nicht eine doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern gehen Sie nach dem gewohnten Schema vor. Ändern Sie Ihre Tagesdosis bitte nicht, bevor Sie nicht zuerst Ihren Arzt gefragt haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigste schwere Nebenwirkung von Ferriprox ist eine sehr niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutrophile). Dieser Zustand, der als schwer wiegende Neutropenie oder Agranulozytose bezeichnet wird, ist bei 1 bis 2 von 100 Personen aufgetreten, die Ferriprox im Rahmen klinischer Studien angewendet haben. Eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen kann mit einer schweren und möglicherweise lebensbedrohlichen Infektion verbunden sein. Melden Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome bitte unverzüglich Ihrem Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- rötliche/braune Verfärbung des Urins

Falls Ferriprox bei Ihnen Übelkeit oder Erbrechen auslöst, kann eine mit der Einnahme zeitgleiche Nahrungsaufnahme Abhilfe schaffen. Verfärbter Urin ist eine sehr häufige, jedoch harmlose Nebenwirkung.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Agranulozytose und Neutropenie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Erhöhte Leberenzymwerte
- Erschöpfung
- Appetitzunahme

Nicht bekannt (Häufigkeit kann auf der Basis der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden):

- Allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag oder Nesselsucht

Die Beschwerden bei Gelenkschmerzen und -schwellungen reichten von leichten Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken bis hin zu schwerer Invalidität. Bei den meisten Patienten klangen die Schmerzen ab, ohne dass die Ferriprox-Behandlung abgebrochen werden musste.

Bei Kindern, denen mehrere Jahre lang auf freiwilliger Basis mehr als das Doppelte der empfohlenen Höchstdosis von 100 mg/kg/Tag verschrieben worden war, sind im Rahmen der Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung von Ferriprox neurologische Störungen (beispielsweise Zittern, Gehstörungen, Sehstörungen, willkürliche Muskelkontraktionen, Bewegungskoordinationsstörungen) beobachtet worden. Diese Symptome klangen nach Absetzen von Ferriprox ab.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können

Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ferriprox aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nach dem Öffnen innerhalb von 35 Tagen aufbrauchen. Nicht über 30°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Information

Was Ferriprox enthält

Der Wirkstoff ist Deferipron. Jeder ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Deferipron.

Die sonstigen Bestandteile sind: gereinigtes Wasser, Hyetellose, Glycerol, Salzsäure 36%, künstliches Kirsch-Aroma, Pfefferminzöl, Gelborange S (E110), Sucralose (E955).

Wie Ferriprox aussieht und Inhalt der Packung

Ferriprox Lösung zum Einnehmen ist eine klare, rötlich-orangefarbene Flüssigkeit. Sie ist abgefüllt in Flaschen mit 250 ml oder 500 ml.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Niederlande

Hersteller: Apotex Nederland B.V.
Bio Science Park
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Niederlande

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum Ltd.
Tél/Tel: + 44 1638 72 23 80

Lietuva

Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o UAB CentralPharma Communications
Tel: + 370 5 2430444

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum Ltd.
Tél/Tel: + 44 1638 72 23 80

Česká republika
Apotex (ČR) s.r.o
Tel: +00420 234 705 700

Danmark
Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland
Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 6103 20269-0

Eesti
Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 6 015 540

Ελλάδα
DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España
Swedish Orphan Biovitrum S.L.
Tel: + 34 913 91 35 80

France
Swedish Orphan Biovitrum
Tél: + 33 1 85 78 03 40

Hrvatska
Providens d.o.o.
Tel: + 385 1 4874 500

Ireland
Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 72 23 80

Ísland
Swedish Orphan Biovitrum A/S
Sími: + 45 32 96 68 69

Italia
Chiesi Farmaceutici S.p.A
Tel: + 39 0521 2791

Κύπρος
The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: + 357 25 371056

Latvija
Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o CentralPharma Communications SIA
Tel: + 371 67 450 497

Magyarország
Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta
Swedish Orphan Biovitrum S.R.L.
Tel: + 39 0521 19 111

Nederland
Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1638 722380

Norge
Swedish Orphan Biovitrum AS
Tlf: + 47 66 82 34 00

Österreich
Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 6103 20269-0

Polska
Chiesi Poland Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 22 6201421

Portugal
Swedish Orphan Biovitrum S.L.
Tel: + 34 913 91 35 80

România
CHIESI ROMÂNIA S.R.L.
Tel: + 40 729 995 020

Slovenija
Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika
Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421-2-59 30 00 60

Suomi/Finland
Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
Puh/Tel: + 358 201 558 840

Sverige
Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Tel: + 46 8 697 20 00

United Kingdom
Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 722380

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

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

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Ferriprox 1000 mg Filmtabletten Deferipron

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde nur Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Krankheitssymptome haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen erfahren, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Im Anhang dieser Gebrauchsinformation finden Sie eine Erinnerungskarte für Patienten/Pflegepersonen. Trennen Sie diese Karte ab, lesen Sie sie aufmerksam durch, und füllen Sie sie vollständig aus. Sie sollten diese Karte immer bei sich tragen.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ferriprox und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ferriprox beachten?
3. Wie ist Ferriprox einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ferriprox aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ferriprox und wofür wird es angewendet?

Ferriprox enthält den Wirkstoff Deferipron. Ferriprox ist ein Arzneimittel, das Eisen aus dem Körper entfernt.

Ferriprox ist zur Behandlung der Eisenüberladung infolge häufiger Bluttransfusionen bei Patienten mit Thalassaemia major indiziert, wenn eine aktuelle Chelattherapie kontraindiziert oder inadäquat ist.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Ferriprox beachten?

Ferriprox darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Deferipron oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn in Ihrer Krankengeschichte wiederholte Episoden einer Neutropenie (niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Neutrophile)) aufgetreten sind.
- wenn in Ihrer Krankengeschichte Fälle von Agranulozytose (sehr niedrige Werte weißer Blutkörperchen (Neutrophile)) aufgetreten sind.
- wenn Sie zurzeit Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie eine Neutropenie oder Agranulozytose auslösen (siehe Abschnitt „Einnahme von Ferriprox zusammen mit anderen Arzneimitteln“).
- wenn Sie schwanger sind oder stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Die schwerwiegendste Nebenwirkung, die bei Einnahme von Ferriprox auftreten kann, sind sehr niedrige Werte an weißen Blutkörperchen (Neutrophile). Ein solcher Zustand, der als schwere Neutropenie oder Agranulozytose bekannt ist, ist bei 1 bis 2 von 100 Personen, die Ferriprox in klinischen Studien eingenommen haben, aufgetreten. Da die weißen Blutkörperchen zur Infektionsabwehr beitragen, besteht bei niedrigen Neutrophilenwerten die Gefahr

schwerwiegender und potenziell lebensbedrohlicher Infektionen. Zur Überwachung im Hinblick auf eine Neutropenie wird Ihr Arzt Sie während Ihrer Behandlung mit Ferriprox in regelmäßigen und kurzen Abständen von jeweils einer Woche zur Blutuntersuchung einbestellen (zur Überprüfung der Anzahl weißer Blutkörperchen). Es ist sehr wichtig, dass Sie alle diese Termine einhalten. Bitte beachten Sie die Erinnerungskarte für Patienten/Pflegepersonen im Anhang dieser Gebrauchsinformation. Geben Sie unverzüglich Ihrem Arzt Bescheid, wenn Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome verspüren.

- Wenn Sie HIV-positiv sind oder Ihre Nieren- oder Leberfunktion beeinträchtigt ist, wird Ihr Arzt möglicherweise zusätzliche Tests empfehlen.

Ihr Arzt wird Sie ebenfalls zu Untersuchungen zur Kontrolle Ihres Körpereisenspiegels zu sich bitten. Außerdem müssen Sie sich möglicherweise Leberbiopsien unterziehen.

Einnahme von Ferriprox zusammen mit anderen Arzneimitteln

Nehmen Sie keine Arzneimittel ein, von denen bekannt ist, dass sie Neutropenie oder Agranulozytose auslösen (siehe Abschnitt „Ferriprox darf nicht eingenommen werden“). Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben oder einnehmen/anwenden könnten, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Nehmen Sie während der Behandlung mit Ferriprox keine aluminiumhaltigen Antazida ein.

Fragen Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, ehe Sie Vitamin C zusammen mit Ferriprox einnehmen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder versuchen, schwanger zu werden. Dieses Arzneimittel könnte Ihrem Baby schwer schaden. Solange Sie Ferriprox einnehmen, müssen Sie wirksame Schwangerschaftsverhütung betreiben. Fragen Sie Ihren Arzt, welche Methode für Sie am besten ist. Wenn Sie im Verlauf der Behandlung mit Ferriprox schwanger werden, müssen Sie das Arzneimittel unverzüglich absetzen und Ihren Arzt informieren.

Wenn Sie stillen, dürfen Sie Ferriprox nicht einnehmen. Bitte beachten Sie die Erinnerungskarte für Patienten/Pflegepersonen im Anhang dieser Gebrauchsinformation.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

3. Wie ist Ferriprox einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. Die Dosis Ferriprox, die Sie einnehmen müssen, hängt von Ihrem Gewicht ab. Die übliche Dosis ist 25 mg/kg dreimal täglich, d.h. die Gesamttagesdosis liegt bei 75 mg/kg. Die Gesamtdosis sollte 100 mg/kg/Tag nicht überschreiten. Nehmen Sie Ihre erste Dosis morgens ein. Nehmen Sie Ihre zweite Dosis mittags ein. Nehmen Sie Ihre dritte Dosis abends ein. Ferriprox kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden; möglicherweise fällt es Ihnen leichter, an die Einnahme von Ferriprox zu denken, wenn Sie es zu den Mahlzeiten einnehmen.

Wenn Sie eine größere Menge von Ferriprox eingenommen haben, als Sie sollten

Es gibt keine Berichte einer akuten Überdosis von Ferriprox. Falls Sie versehentlich mehr als die verschriebene Dosis eingenommen haben, sollten Sie sich mit Ihrem Arzt in Verbindung setzen.

Wenn Sie die Einnahme von Ferriprox vergessen haben

Am besten wirkt Ferriprox, wenn Sie keine Dosis vergessen. Sollten Sie einmal die Einnahme vergessen haben, nehmen Sie das Arzneimittel bitte, sobald Sie daran denken, und wenden Sie dann die nächste Dosis zur gewohnten Zeit an. Sollten Sie mehr als eine Einnahme vergessen haben,

nehmen Sie nicht eine doppelte Dosis ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben, sondern gehen Sie nach dem gewohnten Schema vor. Ändern Sie Ihre Tagesdosis bitte nicht, bevor Sie nicht zuerst Ihren Arzt gefragt haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen verursachen, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die häufigste schwere Nebenwirkung von Ferriprox ist eine sehr niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Neutrophile). Dieser Zustand, der als schwer wiegende Neutropenie oder Agranulozytose bezeichnet wird, ist bei 1 bis 2 von 100 Personen aufgetreten, die Ferriprox im Rahmen klinischer Studien angewendet haben. Eine niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen kann mit einer schweren und möglicherweise lebensbedrohlichen Infektion verbunden sein. Melden Sie Infektionssymptome wie Fieber, Halsschmerzen oder grippeartige Symptome bitte unverzüglich Ihrem Arzt.

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Bauchschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- rötliche/braune Verfärbung des Urins.

Falls Ferriprox bei Ihnen Übelkeit oder Erbrechen auslöst, kann eine mit der Einnahme zeitgleiche Nahrungsaufnahme Abhilfe schaffen. Verfärbter Urin ist eine sehr häufige, jedoch harmlose Nebenwirkung.

Häufige Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Niedrige Anzahl weißer Blutkörperchen (Agranulozytose und Neutropenie)
- Kopfschmerzen
- Durchfall
- Erhöhte Leberenzymwerte
- Erschöpfung
- Appetitzunahme

Nicht bekannt (Häufigkeit kann auf der Basis der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden):

- Allergische Reaktionen, einschließlich Hautausschlag oder Nesselsucht

Die Beschwerden bei Gelenkschmerzen und -schwellungen reichten von leichten Schmerzen in einem oder mehreren Gelenken bis hin zu schwerer Invalidität. Bei den meisten Patienten klangen die Schmerzen ab, ohne dass die Ferriprox-Behandlung abgebrochen werden musste.

Bei Kindern, denen mehrere Jahre lang auf freiwilliger Basis mehr als das Doppelte der empfohlenen Höchstdosis von 100 mg/kg/Tag verschrieben worden war, sind im Rahmen der Anwendungsbeobachtungen nach der Markteinführung von Ferriprox neurologische Störungen (beispielsweise Zittern, Gehstörungen, Sehstörungen, willkürliche Muskelkontraktionen, Bewegungskordinationsstörungen) beobachtet worden. Diese Symptome klangen nach Absetzen von Ferriprox ab.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ferriprox aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Nicht über 30° C lagern.

Für die Flasche: Die Flasche fest dicht verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nach dem Öffnen innerhalb von 50 Tagen aufbrauchen.

Für die Blisterpackung: In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Information

Was Ferriprox enthält

Der Wirkstoff ist Deferipron.

Jede 1000-mg-Tablette enthält 1000 mg Deferipron.

Die sonstigen Bestandteile sind:

Tablettenkern: Methylcellulose (USP A15LV), Crospovidon, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: Hypromellose (2910 USP/EP), Hyprolose, Macrogol, Titandioxid.

Wie Ferriprox aussieht und Inhalt der Packung

Ferriprox 1000 mg Tabletten sind weiße bis cremefarbige, kapselförmige Filmtabletten mit dem Aufdruck „APO“ Halbierung „1000“ auf der einen Seite; die andere Seite ist glatt. Die Tabletten sind mit einer Bruchrille versehen und können durch Auseinanderbrechen halbiert werden. Ferriprox ist in Flaschen zu 50 Tabletten, Flaschen zu 100 Tabletten und Blisterpackungen zu 50 Tabletten verpackt.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer: Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Niederlande

Hersteller: Apotex Nederland B.V.
Bio Science Park
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Niederlande

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum Ltd.
Tél/Tel: + 44 1638 72 23 80

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Česká republika

Apotex (CR) s.r.o
Tel: +00420 234 705 700

Danmark

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Tlf: + 45 32 96 68 69

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 6103 20269-0

Eesti

Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o CentralPharma Communications OÜ
Tel: +372 6 015 540

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

Swedish Orphan Biovitrum S.L.
Tel: + 34 913 91 35 80

France

Swedish Orphan Biovitrum
Tél: + 33 1 85 78 03 40

Hrvatska

Providens d.o.o.
Tel: + 385 1 4874 500

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 72 23 80

Ísland

Swedish Orphan Biovitrum A/S
Sími: + 45 32 96 68 69

Italia

Chiesi Farmaceutici S.p.A
Tel: + 39 0521 2791

Lietuva

Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o UAB CentralPharma Communications
Tel: + 370 5 2430444

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum Ltd.
Tél/Tel: + 44 1638 72 23 80

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.
Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Swedish Orphan Biovitrum S.R.L.
Tel: + 39 0521 19 111

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1638 722380

Norge

Swedish Orphan Biovitrum AS
Tlf: + 47 66 82 34 00

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 6103 20269-0

Polska

Chiesi Poland Sp.z.o.o.
Tel.: + 48 22 6201421

Portugal

Swedish Orphan Biovitrum S.L.
Tel: + 34 913 91 35 80

România

CHIESI ROMÂNIA S.R.L.
Tel: + 40 729 995 020

Slovenija

Chiesi Slovenija d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421-2-59 30 00 60

Suomi/Finland

Oy Swedish Orphan Biovitrum AB
Puh/Tel: + 358 201 558 840

Κύπρος

The Star Medicines Importers Co. Ltd.
Τηλ: + 357 25 371056

Sverige

Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
Tel: + 46 8 697 20 00

Latvija

Swedish Orphan Biovitrum International AB
c/o CentralPharma Communications SIA
Tel: + 371 67 450 497

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 722380

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

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

ERINNERUNGSKARTE FÜR DEN PATIENTEN/BETREUER

<p>((Vorderseite))</p> <p>Wichtige Sicherheitshinweise für Patienten, die Ferriprox (Deferipron) einnehmen</p> <p>Verschreibender Arzt: _____</p> <p>Telefonnr. _____</p>	<p>((Rückseite))</p> <p>FÜR FRAUEN IM GEBÄRFÄHIGEN ALTER</p> <p>Nehmen Sie Ferriprox nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder versuchen, schwanger zu werden. Bei der Einnahme während der Schwangerschaft kann Ferriprox schwere Schädigungen des ungeborenen Kindes verursachen.</p> <p>Sie müssen eine wirksame Verhütungsmethode wählen, während Sie Ferriprox einnehmen. Fragen Sie Ihren Arzt nach der für Sie am besten geeigneten Methode. Wenn Sie während der Einnahme von Ferriprox schwanger werden, setzen Sie das Arzneimittel bitte umgehend ab und informieren Ihren Arzt. Nehmen Sie Ferriprox nicht ein, wenn Sie stillen.</p>
<p>((Innenseite 1))</p> <p>UNTERSUCHUNG IHRES WEISSEN BLUTBILDES UNTER FERRIPROX</p> <p>Es besteht die geringe Wahrscheinlichkeit, dass Sie unter der Einnahme von Ferriprox eine Agranulozytose entwickeln (sehr niedrige Anzahl weißer Blutzellen), was zu einer schweren Infektion führen kann. Obgleich Agranulozytose nur bei 1 bis 2 von 100 Patienten auftritt, ist es wichtig, dass Ihr Blut regelmäßig untersucht wird.</p>	<p>((Innenseite 2))</p> <p>Stellen Sie sicher, dass Sie:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Ihr Blut wöchentlich untersuchen lassen.2. unverzüglich Ihren Arzt aufsuchen, sobald Sie Fieber, Halsschmerzen oder grippeähnliche Symptome haben.