ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conţine deferipronă 500 mg.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conţine deferipronă 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

Comprimate cu formă asemănătoare unei capsule, de culoare albă până la aproape albă, inscripţionate cu logo „APO” şi „500” pe o parte şi simple pe cealaltă parte. Comprimatul este secabil. Comprimatul poate fi divizat în două părţi egale.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

Comprimate cu formă asemănătoare unei capsule, de culoare albă până la aproape albă, inscripţionate cu logo „APO” şi „1000” pe o parte şi simple pe cealaltă parte. Comprimatul este secabil. Comprimatul poate fi divizat în două părţi egale.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Ferriprox în monoterapie este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier la pacienţii cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

Ferriprox în combinație cu un alt chelator (vezi pct. 4.4) este indicat la pacienții cu talasemie majoră atunci când monoterapia cu orice alt chelator de fier este ineficientă, sau atunci când prevenirea sau tratamentul consecințelor potențial letale ale supraîncărcării cu fier (în special supraîncărcarea la nivel cardiac) justifică corectarea rapidă sau intensivă (vezi pct. 4.2).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu deferipronă trebuie început şi menţinut de un medic cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu talasemie.

Doze

Deferiprona este de obicei administrată în doze de 25 mg/kg, pe cale orală, de trei ori pe zi pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza per kg trebuie stabilită ţinând cont de cea mai apropiată valoare ce se poate obţine administrând jumătăţi de comprimat. A se vedea tabelele de mai jos pentru dozele recomandate în funcţie de greutatea corporală, cu creştere din 10 kg în 10 kg.

Pentru a obţine o doză de 75 mg/kg/zi trebuie utilizat numărul de comprimate indicate în următorele tabele în funcţie de greutatea pacientului. În tabelele următoare sunt enumerate exemple de greutăţi corporale cu creşteri de câte 10 kg.

***Tabel cu doze pentru Ferriprox 500 mg comprimate filmate***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Greutate(kg)** | **Doza zilnică totală (mg)** | **Doza (mg, de 3 ori/zi)** | **Numărul de comprimate (de 3 ori/zi)** |
| 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 |

***Tabel cu doze pentru Ferriprox 1000 mg comprimate filmate***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Greutate (kg)** | **Doza zilnică totală (mg)** | **Numărul de comprimate\* de 1000 mg** | | |
| **Dimineaţa** | **La prânz** | **Seara** |
| 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 |

\*numărul de comprimate rotunjit la cea mai apropiată jumătate de comprimat

Nu se recomandă utilizarea unei doze zilnice totale mai mari de 100 mg/kg de greutate corporală, din cauza riscului potenţial crescut de reacţii adverse (vezi pct. 4.4, 4.8, şi 4.9).

*Ajustarea dozei*

Efectul Ferriprox de scădere a concentraţiei de fier din organism este influenţat direct de doză şi de gradul de supraîncărcare cu fier. După începerea tratamentului cu Ferriprox, se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice de feritină sau a altor indicatori ai încărcării cu fier din organism o dată la două sau trei luni, pentru a evalua eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu chelatori în controlul încărcării cu fier a organismului. Ajustarea dozelor trebuie adaptată în funcţie de răspunsul individual al pacientului şi de obiectivele terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier din organism). Întreruperea tratamentului cu deferipronă trebuie luată în considerare dacă feritina serică scade sub 500 µg/l.

*Ajustarea dozei la utilizarea cu alți chelatori de fier*

La pacienții la care monoterapia este inadecvată, Ferriprox poate fi utilizat cu deferoxamină la doza standard (75 mg/kg/zi), însă nu trebuie să se depășească 100 mg/kg/zi.

În cazul insuficienței cardiace induse de fier, la tratamentul cu deferoxamină se va adăuga Ferriprox 75-100 mg/kg/zi. Se vor consulta informațiile despre medicament pentru deferoxamină.

Utilizarea concomitentă de chelatori de fier nu este recomandată la pacienții a căror feritină serică scade sub 500 µg/l datorită riscului de eliminare excesivă a fierului.

*Copii şi adolescenţi*

Datele referitoare la administrarea deferipronei în tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 şi 10 ani sunt limitate, iar cele referitoare la tratamentul cu deferiprona a copiilor sub vârsta de 6 ani sunt inexistente.

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

*Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

**4.3 Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

- Istoric de episoade repetate de neutropenie.

- Istoric de agranulocitoză.

- Sarcina (vezi pct. 4.6).

- Alăptarea (vezi pct. 4.6).

- Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaşte, pacienţii nu trebuie să ia medicamente despre care se ştie că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.5).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Neutropenie/Agranulocitoză

**S-a demonstrat faptul că deferiprona induce neutropenie, inclusiv agranulocitoză (vezi pct. 4.8 „Descrierea reacțiilor adverse selectate”). În primul an de terapie, numărul absolut de neutrofile (NAN) al pacientului trebuie monitorizat săptămânal. În cazul pacienților al căror tratament cu Ferriprox nu a fost întrerupt în primul an de terapie ca urmare a scăderii numărului de neutrofile, frecvența de monitorizare a NAN poate fi extinsă pentru a coincide cu intervalul de efectuare a transfuziilor de sânge al pacientului (la fiecare 2-4 săptămâni) după un an de terapie de deferipronă.**

Trecerea de la monitorizarea săptămânală a NAN la monitorizarea cu ocazia vizitelor pentru transfuzii după 12 luni de terapie cu Ferriprox trebuie făcută pentru fiecare pacient în parte, în urma evaluării de către medic a măsurii în care pacientul înțelege măsurile de reducere a riscurilor necesare în perioada terapiei (vezi pct. 4.4 de mai jos).

În studiile clinice, monitorizarea săptămânală a numărului de neutrofile s-a dovedit eficientă în identificarea cazurilor de neutropenie şi agranulocitoză. Agranulocitoza și neutropenia se remit de obicei după întreruperea tratamentului cu Ferriprox, însă au fost raportate cazuri de agranulocitoză letale. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecţie în timpul tratamentului cu deferipronă, tratamentul trebuie întrerupt imediat, și se va obține un NAN de îndată ce este posibil. Numărul de neutrofile trebuie să fie în continuare monitorizat mai frecvent.

**Pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că trebuie să își contacteze medicul dacă prezintă orice simptome care indică o infecție (precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale). A se întrerupe imediat administrare de deferipronă în cazul în care pacientul dezvoltă o infecție.**

Mai jos este prezentat modul de tratare al cazurilor de neutropenie. Se recomandă ca acest protocol de tratament să fie stabilit înainte de începerea administrării tratamentului cu deferipronă unui pacient.

Tratamentul cu deferipronă nu trebuie iniţiat dacă pacientul este neutropenic. Riscul agranulocitozei şi neutropeniei este mai mare dacă numărul iniţial NAN este mai mic decât 1,5x109/l.

Pentru evenimente de neutropenie (NAN < 1,5x109/l și > 0,5x109/l):

Instruiţi pacientul să întrerupă imediat administrarea deferipronei şi a tuturor celorlalte medicamente cu potenţial de inducere a neutropeniei. Pacientul trebuie să fie sfătuit să reducă la maxim contactul cu alte persoane pentru a reduce astfel riscul de infecţie. Imediat după diagnosticare efectuaţi o hemogramă completă, cu o numărătoare a leucocitelor, corectată pentru prezenţa celulelor roşii nucleate, o numărătoare a neutrofilelor şi o numărătoare a trombocitelor, iar apoi repetaţi aceste analize zilnic. Se recomandă ca în urma recuperării după neutropenie, să se continue efectuarea hemogramei, numărătoarea leucocitelor, neutrofilelor şi trombocitelor timp de trei săptămâni consecutiv pentru a fi siguri de recuperarea totală a pacientului. În cazul în care în acelaşi timp cu neutropenia vor apărea şi simptome de infecţie, trebuie efectuate culturile şi procedurile de diagnosticare corespunzătoare şi trebuie, de asemenea, instituit un regim terapeutic adecvat.

Pentru agranulocitoză (NAN < 0,5x109/l):

Urmaţi indicaţiile de mai sus şi administraţi un tratament corespunzător, de exemplu factorul stimulator al coloniilor de granulocite, începând din aceeaşi zi în care este identificată boală; continuaţi administrarea zilnică, până la ameliorare. Oferiţi o izolare de protecţie şi, în cazul în care este posibil din punct de vedere clinic, internaţi pacientul în spital.

În ceea ce priveşte reluarea tratamentului, nu se cunosc decât informaţii limitate. Din acest motiv, în cazul neutropeniei, nu se recomandă reluarea acestuia. În cazul agranulocitozei, reluarea tratamentului este contraindicată.

Carcinogenitate/Mutagenitate

În ceea ce priveşte rezultatele de genotoxicitate, nu poate fi exclus un risc carcinogen al deferipronei (vezi pct. 5.3).

Concentraţia plasmatică de Zn2+

Se recomandă monitorizarea concentraţiei plasmatice de Zn2+ şi suplimentarea acesteia în cazul unui deficit.

Persoanele cu virusul HIV şi alţi pacienţi imuno-compromişi

Nu există date privitoare la administrarea deferipronei în cazul pacienţilor purtători ai virusului HIV sau în cazul altor pacienţi imunocompromişi. Dat fiind faptul că deferiprona poate fi asociată cu neutropenia şi cu agranulocitoza, pacienţii imunocompromişi nu trebuie să înceapă un astfel de tratament în afara cazului în care beneficiile potenţiale depăşesc riscurile posibile.

Insuficienţă renală sau hepatică şi fibroza ficatului

Nu există informaţii disponibile privind utilizarea deferipronei de către pacienţi cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).Pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă trebuie trataţi cu mare atenţie. În timpul tratamentului cu deferipronă, în cazul acestor categorii de pacienţi trebuie monitorizată funcţia renală şi cea hepatică. În cazul unei creşteri persistente a valorilor concentraţiei serice de alanin aminotransferază (ALT), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu deferipronă.

La pacienţii cu talasemie, există o asociere între fibroza ficatului şi încărcarea cu fier şi/sau hepatita C. Trebuie luate măsuri speciale care să asigure că procesul de chelare a fierului la pacienţii cu hepatita C se realizează în condiţii optime. În cazul acestor pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a histologiei ficatului.

Modificări de culoare a urinei

Pacienţii trebuie informaţi asupra faptului că urina lor poate prezenta o modificare a culorii roşiatică/maronie datorită excreţiei complexului de fier - deferipronă.

Tulburări neurologice

S-au observat tulburări neurologice la copii trataţi timp de câţiva ani cu doze de peste 2,5 ori mai mari decât doza recomandată, însă acestea s-au observat și la doze standard de deferipronă. Li se aminteşte celor care prescriu medicamentul că nu este recomandată utilizarea dozelor mai mari de 100 mg/kg şi zi. Utilizarea deferipronei trebuie întreruptă dacă se observă tulburări neurologice (vezi pct. 4.8 şi 4.9).

Utilizarea combinată cu alți chelatori de fier

Utilizarea terapiei combinate trebuie determinată de la caz la caz. Răspunsul la terapie trebuie evaluat periodic, și incidența evenimentelor adverse trebuie monitorizată îndeaproape. Au fost raportate decese și situații potențial letale (cauzate de agranulocitoză) la pacienții tratați cu deferipronă în combinație cu deferoxamină. Terapia combinată cu deferoxamină nu este recomandată atunci când monoterapia cu oricare dintre chelatori este adecvată, sau atunci când feritina serică scade sub 500 µg/l. Datele disponibile referitoare la utilizarea combinată de Ferriprox și deferasirox sunt limitate, și se recomandă prudență atunci când se are în vedere utilizarea unei astfel de combinații.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaşte, pacienţii nu trebuie să ia medicamente despre care se ştie că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.3).

Deoarece deferiprona se leagă de cationii metalici, există posibilitatea de interacţiune între deferipronă şi medicamente care conţin cationi trivalenţi, cum ar fi antiacidele pe bază de aluminiu. Astfel, nu se recomandă administrarea concomitentă de antiacide pe bază de aluminiu şi deferipronă.

Siguranţa utilizării concomitente a deferipronei şi a vitaminei C nu a fost studiată în mod formal. Pe baza interacţiunii adverse raportate, care poate avea loc între deferoxamină şi vitamina C, trebuie luate măsuri de precauţie atunci când se administrează deferipronă şi vitamina C concomitent.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea deferipronei la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om este necunoscut.

Femeile cu potenţial fertil trebuie sfătuite să evite sarcina, datorită proprietăţilor clastogene şi teratogene ale medicamentului. Aceste femei trebuie sfătuite să folosească mijloace contraceptive şi să înceteze imediat să ia deferipronă dacă rămân gravide sau intenţionează să rămână gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă deferiprona este excretată în laptele matern. Nu au fost efectuate studii prenatale şi postnatale asupra funcţiei de reproducere la animale. Deferiprona nu trebuie utilizată de către mamele care alăptează. În cazul în care tratamentul nu poate fi evitat, alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

La animale nu s-au observat efecte asupra fertilităţii sau etapelor precoce ale dezvoltării embrionare (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu sunt relevante.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Cel mai frecvent raportate reacţii adverse în timpul tratamentului cu deferipronă în cadrul studiilor clinice au fost greaţă, vărsături, dureri abdominale şi cromaturie, care au fost raportate la mai mult de 10% dintre pacienţi. Cea mai gravă reacţie adversă raportată în studiile clinice efectuate cu deferipronă a fost agranulocitoza, definită ca un număr absolut de neutrofile mai mic de 0,5x109/l, care a apărut la aproximativ 1% dintre pacienţi. La aproximativ 5% dintre pacienţi au fost raportate episoade mai puţin severe de neutropenie.

Lista tabelară a reacţiilor adverse

Frecvenţa reacţiilor adverse: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10) cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **APARATE, SISTEME ŞI ORGANE** | **FOARTE FRECVENTE (≥1/10)** | **FRECVENTE (≥1/100 ŞI <1/10)** | **FRECVENŢĂ NECUNOSCUTĂ** |
| Tulburări hematologice şi limfatice |  | Neutropenie  Agranulocitoză |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  | Reacţii de hipersensibilitate |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  | Creşterea apetitului alimentar |  |
| Tulburări ale sistemului nervos |  | Cefalee |  |
| Tulburări gastro-intestinale | Greaţă  Dureri abdominale  Vărsături | Diaree |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |  |  | Erupţie cutanată tranzitorie  Urticarie |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv |  | Artralgii |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Cromaturie |  |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare |  | Fatigabilitate |  |
| Investigaţii diagnostice |  | Creşterea valorilor enzimelor hepatice |  |

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Cea mai gravă reacţie adversă raportată în studiile clinice cu deferipronă este agranulocitoza (neutrofile <0,5x109/l), cu o incidenţă de 1,1% (0,6 cazuri la 100 de pacienţi pe an de tratament) (vezi pct. 4.4). Datele din studii clinice centralizate la pacienți cu supraîncărcare sistemică cu fier arată că 63% dintre episoadele de agranulocitoză s-au produs în primele șase luni de tratament, 74% în primul an, și 26% după un an de terapie. Timpul median până la debutul primului episod de agranulocitoză a fost de 190 de zile (cuprins între 22 de zile și 17,6 ani), iar durata medie a fost de 10 zile în studii clinice. Un rezultat letal a fost observat la 8,3% dintre episoadele de agranulocitoză raportate din studii clinice și experiența dobândită după punerea pe piață..

S-au raportat episoade de diaree, în cele mai multe cazuri uşoară şi de scurtă durată la pacienţii trataţi cu deferipronă. Reacţiile gastrointestinale sunt mai frecvente la începutul terapiei şi la cei mai mulţi pacienţi acestea se remit în câteva săptămâni fără ca tratamentul să fie întrerupt. La anumiţi pacienţi se poate dovedi benefică reducerea dozei de deferipronă şi apoi creşterea acesteia la doza anterioară. De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu deferipronă au fost semnalate evenimente de artropatie, care pot varia de la o durere uşoară la una sau mai multe încheieturi la o artrită severă cu efuziune şi invaliditate semnificativă. Artropatiile uşoare sunt în general de scurtă durată.

La unii pacienţi cărora li s-a administrat deferipronă au fost raportate concentraţii plasmatice crescute ale enzime hepatice. În cazul celor mai mulţi dintre aceşti pacienţi, creşterea a fost asimptomatică şi de scurtă durată, şi a revenit la valorile normale fără întreruperea tratamentului sau micşorarea dozei de deferipronă (vezi pct. 4.4).

Unii pacienţi au suferit o dezvoltare a fibrozei, asociată cu o creştere a încărcării cu fier sau cu hepatita C.

Valori scăzute ale concentraţiei plasmatice de zinc au fost asociate tratamentului cu deferipronă în cazul unui număr mic de pacienţi. Valorile au revenit la normal prin suplimentarea orală de zinc.

S-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mişcări ale mâinilor şi hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câţiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg şi zi. Au fost raportate episoade de hipotonie, instabilitate, imposibilitatea de a merge, și hipertonie cu imposibilitatea mișcării membrelor la copii tratați cu doze standard de deferipronă în condiții ulterioare punerii pe piață. Tulburările neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea deferipronei (vezi pct. 4.4 şi 4.9).

Profilul de siguranță al terapiei combinate (deferipronă și deferoxamină) observat în cadrul studiilor clinice, în experiența după introducerea pe piață și în literatura publicată a fost compatibil cu cel pentru monoterapie.

Datele din baza de date de siguranță centralizate obținute în cadrul studiilor clinice (1343 ani-pacient de expunere la Ferriprox în monoterapie și 244 ani-pacient de expunere la Ferriprox și deferoxamină) au arătat diferențe semnificative din punct de vedere statistic (p < 0,05) în ceea ce privește incidența reacțiilor adverse conform clasificării pe aparate, sisteme și organe pentru „Tulburări cardiace”, „Tulburări musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv” și „Tulburări renale şi ale căilor urinare”. Incidențele „Tulburărilor musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv” și ale „Tulburărilor renale şi ale căilor urinare” au fost mai mici pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei, în timp ce incidența „Tulburărilor cardiace” a fost mai mare pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei. Rata mai mare a „Tulburărilor cardiace” raportată pe parcursul terapiei combinate față de cea de pe parcursul monoterapiei a fost posibilă datorită incidenței mai mari a tulburărilor cardiace preexistente la pacienții care au primit terapie combinată. Este necesară monitorizarea atentă a evenimentelor cardiace la pacienții tratați cu terapie combinată (vezi pct. 4.4).

Incidențele reacțiilor adverse prezentate de 18 copii şi adolescenţi, și 97 de adulți tratați cu terapie combinată nu au fost semnificativ diferite între cele două grupe de vârstă, cu excepția incidenței artropatiei (11,1% la copii versus zero la adulți, p=0,02). Evaluarea ratei reacțiilor pe 100 ani-pacient de expunere a arătat că numai rata diareii a fost semnificativ mai ridicată la copii şi adolescenţi (11,1) decât la adulți (2,0, p=0,01).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj sever. Cu toate acestea, s-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mişcări ale mâinilor şi hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câţiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg şi zi. Afecţiunile neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea tratamentului cu deferipronă.

În caz de supradozaj, este necesară supravegherea clinică atentă a pacientului.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Chelatori de fier, codul ATC: V03AC02

Mecanism de acţiune

Substanţa activă este deferiprona (3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4-ona), un ligand bidentat care se leagă de fier la un raport molar de 3:1.

Efecte farmacodinamice

Studiile clinice au demonstrat că Ferriprox favorizează excreţia de fier şi că o doză de 25 mg/kg administrată de trei ori pe zi poate preveni dezvoltarea acumulării de fier conform evaluărilor bazate pe valoarea feritinei serice, în cazul pacienţilor suferind de talasemie, dependenţi de transfuzii. Datele din literatura publicată referitoare la studiile privind bilanțul fierului la pacienții cu talasemie majoră arată că utilizarea de Ferriprox concomitent cu deferoxamină (co-administrarea ambilor chelatori în aceeași zi, fie simultan, fie secvențial, de exemplu Ferriprox în timpul zilei și deferoxamină în timpul nopții), favorizează o excreție a fierului mai mare decât oricare dintre cele două medicamente administrate individual. Dozele de Ferriprox din aceste studii au variat de la 50 la 100 mg/kg/zi, iar dozele de deferoxamină de la 40 la 60 mg/kg/zi. Totuşi, terapia prin chelare nu va proteja în mod necesar împotriva leziunilor organice produse de fier.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Studiile LA16-0102, LA-01 şi LA08-9701 au comparat eficacitatea Ferriprox cu cea a deferoxaminei în controlul concentraţiei plasmatice de feritină la pacienţii cu talasemie dependenţi de transfuzie. Ferriprox şi deferoxamina au fost echivalente în promovarea unei stabilizări nete sau reduceri a încărcării cu fier din organism, în pofida administrării continue de fier prin transfuzie la aceşti pacienţi (nu s-a înregistrat nicio diferenţă în ceea ce priveşte procentul de pacienţi cu valori ale concentraţiei plasmatice de feritină în scădere între cele două grupuri de tratament prin analiză regresivă; p>0,05).

De asemenea, a fost utilizată o tehnică de imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM), T2\*, pentru a cuantifica încărcarea cu fier la nivel miocardic. Supraîncărcarea cu fier determină o pierdere de semnal IRM T2\* dependentă de concentraţie, şi astfel, concentraţia crescută de fier de la nivel miocardic reduce valorile semnalului IRM T2\* la nivel miocardic. Valorile ale semnalului IRM T2\* la nivel miocardic mai mici de 20 ms reprezintă o supraîncărcare cu fier la nivelul inimii. Creşterea valorilor semnalului IRM T2\* în timpul tratamentului indică faptul că fierul este eliminat de la nivelul inimii. S-a evidenţiat o relaţie directă între valorile semnalului IRM T2\* şi funcţia cardiacă (evaluată prin măsurarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng – FEVS).

Studiul LA16-0102 a comparat eficacitatea Ferriprox cu ceea a deferoxaminei în scăderea supraîncărcării cu fier la nivel cardiac şi în ameliorarea funcţiei cardiace (evaluată prin măsurarea FEVS) la pacienţii cu talasemie dependenţi de transfuzie. Şaizeci şi unu de pacienţi cu supraîncărcare cu fier la nivel cardiac, trataţi anterior cu deferoxamină, au fost randomizaţi pentru a continua tratamentul cu deferoxamină (doză medie de 43 mg/kg şi zi; N=31) sau pentru a schimba tratamentul cu Ferriprox (doză medie de 92 mg/kg şi zi, N=29). Pe parcursul celor 12 luni de studiu, Ferriprox a fost superior deferoxaminei în scăderea încărcării cu fier la nivel cardiac. A existat o ameliorare a semnalului T2\* la nivel cardiac de peste 3 ms la pacienţii trataţi cu Ferriprox, în comparaţie cu o modificare de aproximativ 1 ms la pacienţii trataţi cu deferoxamină. Ls acelaşi moment în timp, FEVS crescuse faţă de valoarea de referinţă cu 3,07 ± 3,58 unităţi absolute (%) la grupul de tratament cu Ferriprox şi cu 0,32 ± 3,38 unităţi absolute (%) la grupul de tratament cu deferoxamină (diferenţă între grupuri; p=0,003).

Studiul LA12-9907 a comparat supravieţuirea, incidenţa bolii cardiace şi progresia bolii cardiace la 129 de pacienţi cu talasemie majoră trataţi timp de minim 4 ani cu Ferriprox (N=54) sau deferoxamină (N=75). Valorile ţintă la nivel cardiac au fost evaluate prin ecocardiogramă, electrocardiogramă, clasificarea funcţională a New York Heart Association şi deces de cauză cardiacă. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte procentul de pacienţi cu disfuncţie cardiacă la prima evaluare (13% pentru Ferriprox faţă de 16% pentru deferoxamină). Dintre pacienţii cu disfuncţie cardiacă la prima evaluare, niciunul dintre pacienţii trataţi cu deferipronă nu a prezentat agravarea afecţiunii cardiace, comparativ cu patru cazuri (33%) de agravare la cei trataţi cu deferoxamină. S-au înregistrat cazuri nou diagnosticate de disfuncţie cardiacă la 13 (20,6%) pacienţi trataţi cu deferoxamină şi la 2 (4,3%) pacienţi trataţi cu Ferriprox fără simptome de boală cardiacă la prima evaluare (p=0,013). În total, mai puţini pacienţi trataţi cu Ferriprox decât pacienţi trataţi cu deferoxamină au prezentat o agravare a disfuncţiei cardiace între prima evaluare şi ultima evaluare (4% faţă de 20%, p=0,007).

Datele din literatura de specialitate publicată sunt în concordanţă cu rezultatele studiilor Apotex, demonstrând mai puţine cazuri de boală cardiacă şi/sau o rată de supravieţuire crescută la pacienţii trataţi cu Ferriprox faţă de cei trataţi cu deferoxamină.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat efectul terapiei concomitente cu Ferriprox și deferoxamină la pacienții cu talasemie majoră, care anterior primiseră monoterapie prin chelare standard cu deferoxamină administrată subcutanat, și care prezentaseră o încărcare cu fier la nivel cardiac ușoară până la moderată (T2\* la nivel miocardic între 8 și 20 ms). După randomizare, 32 de pacienți au primit deferoxamină (34,9mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână) și Ferriprox (75 mg/kg/zi), iar 33 de pacienți au primit deferoxamină în monoterapie (43,4 mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână). După un an de terapie a studiului, pacienții tratați cu terapie prin chelare concomitentă au prezentat o reducere semnificativ mai mare a feritinei serice (1574 µg/l până la 598 µg/l cu terapie concomitentă versus 1379 µg/l până la 1146 µg/l cu deferoxamină în monoterapie, p<0,001), o reducere semnificativ mai mare a supraîncărcării cu fier la nivel miocardic, evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM T2\* (11,7 ms până la 17,7 ms cu terapie concomitentă vs. 12,4 ms până la 15,7 ms cu deferoxamină în monoterapie, p=0,02) și o reducere semnificativ mai mare a concentrației de fier la nivelul ficatului, de asemenea evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM T2\* (4,9 ms până la 10,7 ms cu terapie concomitentă versus 4,2 ms până la 5,0 ms cu deferoxamină în monoterapie, p< 0,001).

Studiul LA37-1111 a fost desfășurat pentru a evalua efectul dozelor orale terapeutice (33 mg/kg) și supraterapeutice (50 mg/kg) unice de deferipronă asupra duratei intervalului QT la subiecții sănătoși. Diferența maximă dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza terapeutică și placebo a fost de 3,01 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 5,01 ms), și cea dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza supraterapeutică și placebo a fost de 5,23 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 7,19 ms). S-a concluzionat că Ferriprox nu determină o prelungire semnificativă a intervalului QT.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţia

Deferiprona este absorbită rapid din porţiunea superioară a tractului gastro-intestinal. Concentraţia serică maximă este atinsă după 45-60 minute de la administrarea unei singure doze în condiţii de repaus alimentar. Acest timp poate creşte până la 2 ore în cazul pacienţilor care au mâncat înainte de administrare.

În urma administrării unei doze de 25 mg/kg, s-au detectat concentraţiile serice maxime mai mici la pacienţii care au mâncat înainte de administrare (85 µmol/l), faţă de cei care nu au mâncat (126 µmol/l), deşi cantitatea totală de deferipronă absorbită în cazul pacienţilor care au mâncat înainte de administrare nu a fost mai scăzută.

Metabolizare

Deferiprona este metabolizată în principal într-un glucuronoconjugat. Acestui metabolit îi lipseşte capacitatea de a lega fierul datorită dezactivării grupării 3-hidroxi a deferipronei. Concentraţia serică maximă a glucuronoconjugatului se atinge la 2 - 3 ore de la administrarea deferipronei.

Eliminare

La om, deferiprona este eliminată în principal prin intermediul rinichilor; între 75% şi 90% din doza ingerată este eliminată prin urină în primele 24 de ore, sub formă de deferipronă liberă, metabolit glucuronoconjugat şi complex de fier-deferipronă. S-a raportat de asemenea eliminarea unei cantităţi variabile prin intermediul fecalelor. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare la cei mai mulţi pacienţi este între 2 şi 3 ore.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței renale asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de Ferriprox 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 4 grupuri în funcție de rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR): voluntari sănătoși (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m2), insuficiență renală ușoară (eGFR 60‑89 ml/min/1,73 m2), insuficiență renală moderată (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m2), insuficiență renală severă (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m2). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-*O*-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici Cmax și ASC.

Indiferent de gradul de insuficiență renală, cea mai mare parte a dozei de Ferriprox a fost excretată în urină sub formă de deferipronă 3-*O*-glucuronidă în primele 24 de ore. Nu a fost observat niciun efect semnificativ al insuficienței renale asupra expunerii sistemice la deferipronă. Expunerea sistemică la 3-*O*-glucuronidă inactivă a crescut odată cu scăderea eGFR. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de Ferriprox la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței hepatice asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de Ferriprox 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 3 grupuri pe baza scorului clasificării Child-Pugh: voluntari sănătoși, insuficiență hepatică ușoară (Clasa A: 5 – 6 puncte), și insuficiență hepatică moderată (Clasa B: 7 – 9 puncte). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-*O*-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici Cmax și ASC. Ariile de sub curbă (ASC) ale deferipronei nu au fost diferite în grupurile de tratament, însă Cmax a fost cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. ASC pentru deferipronă-3-*O*-glucuronidă a fost cu 10% mai redusă și Cmax cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. Un eveniment advers grav de afectare renală și hepatică acută a fost observat la un subiect cu insuficiență hepatică moderată. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de Ferriprox la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Influența insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii deferipronei și deferipronei 3‑*O*-glucuronidei nu a fost evaluată. Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Au fost efectuate studii non-clinice la diferite specii de animale, inclusiv şoareci, şobolani, iepuri, câini şi maimuţe.

Cele mai frecvente rezultate obţinute în cazul animalelor care nu prezentau încărcare cu fier şi cărora li s-au administrat doze de 100 mg/kg şi zi sau mai mari au constat în efecte hematologice, de exemplu hipocelularitatea măduvei osoase, reducerea numărului de leucocite, hematii şi/sau numărului de trombocite în circulaţia periferică.

În cazul dozelor de 100 mg/kg şi zi, sau mai mare administrate la animale care nu prezentau încărcare cu fier, s-a raportat atrofia timusului, ţesuturilor limfatice, testiculelor şi hipertrofia glandelor suprarenale.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu deferipronă la animale. Potenţialul genotoxic al deferipronei a fost evaluat prin intermediul unor teste *in vitro* şi *in vivo*. Deferiprona nu a prezentat proprietăţi mutagenice directe; totuşi, a prezentat anumite caracteristici clastogene în cazul testelor *in vitro* şi la animale.

Deferiprona a prezentat proprietăţi teratogene şi embriotoxice în cadrul studiilor asupra funcţiei de reproducere la şoareci şi iepuri gestanţi care nu prezentau încărcare cu fier, la doze de cel puţin 25 mg/kg şi zi. Nu s-au observat efecte asupra fertilităţii sau etapelor precoce ale dezvoltării embrionare la şobolanii masculi şi femele fără supraîncărcare cu fier cărora li s-a administrat oral deferipronă în doze de până la 75 mg/kg de două ori pe zi timp de 28 de zile (masculi) sau 2 săptămâni (femele) înainte de împerechere şi până la eliminare (masculi) sau pe durata fazei incipiente a gestaţiei (femele). La femele, un efect asupra ciclului estral a întârziat timpul până la împerecherea confirmată pentru toate dozele testate.

Nu au fost efectuate studii prenatale şi postnatale asupra funcţiei de reproducere la animale.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

*Nucleu*

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal

*Film*

Hipromeloză

Macrogol

Dioxid de titan

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

*Nucleu*

Metilceluloză USP A15LV

Crospovidonă

Stearat de magneziu

*Film*

Hipromeloză 2910 USP/EP

Hidroxipropil celuloză

Macrogol

Dioxid de titan

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

5 ani.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

4 ani.

A se utiliza în 50 zile de la prima deschidere.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra flaconul închis ermetic pentru a fi ferit de umiditate.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

Flacon din PEÎD prevăzut cu capac din polipropilenă conceput pentru a nu putea fi deschis de către copii.

Dimensiune pachet de 100 de comprimate.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

Flacon din PEID prevăzut cu capac din polipropilenă conceput pentru a nu putea fi deschis de către copii şi cu săculeţ dezumidificator.

Dimensiune pachet de 50 de comprimate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

EU/1/99/108/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 25 august 1999

Data ultimei reînnoiri: 21 septembrie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ferriprox 100 mg/ml soluţie orală

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare ml de soluţie orală conţine deferipronă 100 mg (25 g deferipronă în 250 ml şi 50 g deferipronă în 500 ml).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluţie orală conţine Galben amurg (E110) 0,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluţie orală.

Lichid limpede, de culoare portocalie-roşie.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Ferriprox în monoterapie este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier la pacienţii cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

Ferriprox în combinație cu un alt chelator (vezi pct. 4.4) este indicat la pacienții cu talasemie majoră atunci când monoterapia cu orice alt chelator de fier este ineficientă, sau atunci când prevenirea sau tratamentul consecințelor potențial letale ale supraîncărcării cu fier (în special supraîncărcarea la nivel cardiac) justifică corectarea rapidă sau intensivă (vezi pct. 4.2).

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Tratamentul cu deferipronă trebuie început şi menţinut de un medic cu experienţă în tratamentul pacienţilor cu talasemie.

Doze

Deferiprona este de obicei administrată în doze de 25 mg/kg, pe cale orală, de trei ori pe zi pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza pe kilogram trebuie stabilită ţinând cont de cea mai apropiată valoare ce se poate obţine administrând un multiplu de 2,5 ml. A se vedea tabelul de mai jos pentru dozele recomandate în funcţie de greutatea corporală, cu creştere din 10 kg în 10 kg.

*Tabel cu doze*

Pentru a obţine o doză de 75 mg/kg şi zi, utilizaţi volumul de soluţie orală recomandat în tabelul următor, corespunzător greutăţii pacientului. Sunt enumerate exemple de greutăţi corporale cu creşteri de câte 10 kg.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Greutate (kg)** | **Doza zilnică totală (mg)** | **Doza (mg, de 3 ori/zi)** | **ml de soluţie orală (de 3 ori/zi)** |
| 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 |

Nu se recomandă utilizarea unei doze zilnice totale mai mari de 100 mg/kg de greutate corporală, din cauza riscului potenţial crescut de reacţii adverse (vezi pct. 4.4, 4.8, şi 4.9).

*Ajustarea dozei*

Efectul Ferriprox de scădere a concentraţiei de fier din organism este influenţat direct de doză şi de gradul de supraîncărcare cu fier. După începerea tratamentului cu Ferriprox, se recomandă monitorizarea concentraţiilor plasmatice de feritină sau a altor indicatori ai încărcării cu fier din organism o dată la două sau trei luni, pentru a evalua eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu chelatori în controlul încărcării cu fier a organismului. Ajustarea dozelor trebuie adaptată în funcţie de răspunsul individual al pacientului şi de obiectivele terapeutice (menţinerea sau reducerea încărcării cu fier din organism). Întreruperea tratamentului cu deferipronă trebuie luată în considerare dacă feritina serică scade sub 500 µg/l.

*Ajustarea dozei la utilizarea cu alți chelatori de fier*

La pacienții la care monoterapia este inadecvată, Ferriprox poate fi utilizat cu deferoxamină la doza standard (75 mg/kg/zi), însă nu trebuie să se depășească 100 mg/kg/zi.

În cazul insuficienței cardiace induse de fier, la tratamentul cu deferoxamină se va adăuga Ferriprox 75-100 mg/kg/zi. Se vor consulta informațiile despre medicament pentru deferoxamină.

Utilizarea concomitentă de chelatori de fier nu este recomandată la pacienții a căror feritină serică scade sub 500 µg/l datorită riscului de eliminare excesivă a fierului.

*Copii şi adolescenţi*

Datele referitoare la administrarea deferipronei în tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 şi 10 ani sunt limitate, iar cele referitoare la tratamentul cu deferiprona a copiilor sub vârsta de 6 ani sunt inexistente.

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

*Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

**4.3 Contraindicaţii**

- Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

- Istoric de episoade repetate de neutropenie.

- Istoric de agranulocitoză.

- Sarcina (vezi pct. 4.6).

- Alăptarea (vezi pct. 4.6).

- Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaşte, pacienţii nu trebuie să ia medicamente despre care se ştie că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.5).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Neutropenie/Agranulocitoză

**S-a demonstrat faptul că deferiprona induce neutropenie, inclusiv agranulocitoză (vezi pct. 4.8 „Descrierea reacțiilor adverse selectate”). În primul an de terapie, numărul absolut de neutrofile (NAN) al pacientului trebuie monitorizat săptămânal. În cazul pacienților al căror tratament cu Ferriprox nu a fost întrerupt în primul an de terapie ca urmare a scăderii numărului de neutrofile, frecvența de monitorizare a NAN poate fi extinsă pentru a coincide cu intervalul de efectuare a transfuziilor de sânge al pacientului (la fiecare 2-4 săptămâni) după un an de terapie de deferipronă.**

Trecerea de la monitorizarea săptămânală a NAN la monitorizarea cu ocazia vizitelor pentru transfuzii după 12 luni de terapie cu Ferriprox trebuie făcută pentru fiecare pacient în parte, în urma evaluării de către medic a măsurii în care pacientul înțelege măsurile de reducere a riscurilor necesare în perioada terapiei (vezi pct. 4.4 de mai jos).

În studiile clinice, monitorizarea săptămânală a numărului de neutrofile s-a dovedit eficientă în identificarea cazurilor de neutropenie şi agranulocitoză. Agranulocitoza și neutropenia se remit de obicei după întreruperea tratamentului cu Ferriprox, însă au fost raportate cazuri de agranulocitoză letale. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecţie în timpul tratamentului cu deferipronă, tratamentul trebuie întrerupt imediat, și se va obține un NAN de îndată ce este posibil. Numărul de neutrofile trebuie să fie în continuare monitorizat mai frecvent.

**Pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că trebuie să își contacteze medicul dacă prezintă orice simptome care indică o infecție (precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale). A se întrerupe imediat administrare de deferipronă în cazul în care pacientul dezvoltă o infecție.**

Mai jos este prezentat modul de tratare al cazurilor de neutropenie. Se recomandă ca acest protocol de tratament să fie stabilit înainte de începerea administrării tratamentului cu deferipronă unui pacient.

Tratamentul cu deferipronă nu trebuie iniţiat dacă pacientul este neutropenic. Riscul agranulocitozei şi neutropeniei este mai mare dacă numărul iniţial NAN este mai mic decât 1,5x109/l.

Pentru evenimente de neutropenie (NAN < 1,5x109/l și > 0,5x109/l):

Instruiţi pacientul să întrerupă imediat administrarea deferipronei şi a tuturor celorlalte medicamente cu potenţial de inducere a neutropeniei. Pacientul trebuie să fie sfătuit să reducă la maxim contactul cu alte persoane pentru a reduce astfel riscul de infecţie. Imediat după diagnosticare efectuaţi o hemogramă completă, cu o numărătoare a leucocitelor, corectată pentru prezenţa celulelor roşii nucleate, o numărătoare a neutrofilelor şi o numărătoare a trombocitelor, iar apoi repetaţi aceste analize zilnic. Se recomandă ca în urma recuperării după neutropenie, să se continue efectuarea hemogramei, numărătoarea leucocitelor, neutrofilelor şi trombocitelor timp de trei săptămâni consecutiv pentru a fi siguri de recuperarea totală a pacientului. În cazul în care în acelaşi timp cu neutropenia vor apărea şi simptome de infecţie, trebuie efectuate culturile şi procedurile de diagnosticare corespunzătoare şi trebuie, de asemenea, instituit un regim terapeutic adecvat.

Pentru agranulocitoză (NAN < 0,5x109/l):

Urmaţi indicaţiile de mai sus şi administraţi un tratament corespunzător, de exemplu factorul stimulator al coloniilor de granulocite, începând din aceeaşi zi în care este identificată boală; continuaţi administrarea zilnică, până la ameliorare. Oferiţi o izolare de protecţie şi, în cazul în care este posibil din punct de vedere clinic, internaţi pacientul în spital.

În ceea ce priveşte reluarea tratamentului, nu se cunosc decât informaţii limitate. Din acest motiv, în cazul neutropeniei, nu se recomandă reluarea acestuia. În cazul agranulocitozei, reluarea tratamentului este contraindicată.

Carcinogenitate/Mutagenitate

În ceea ce priveşte rezultatele de genotoxicitate, nu poate fi exclus un risc carcinogen al deferipronei (vezi pct. 5.3).

Concentraţia plasmatică de Zn2+

Se recomandă monitorizarea concentraţiei plasmatice de Zn2+ şi suplimentarea acesteia în cazul unui deficit.

Persoanele cu virusul HIV şi alţi pacienţi imuno-compromişi

Nu există date privitoare la administrarea deferipronei în cazul pacienţilor purtători ai virusului HIV sau în cazul altor pacienţi imunocompromişi. Dat fiind faptul că deferiprona poate fi asociată cu neutropenia şi cu agranulocitoza, pacienţii imunocompromişi nu trebuie să înceapă un astfel de tratament în afara cazului în care beneficiile potenţiale depăşesc riscurile posibile.

Insuficienţă renală sau hepatică şi fibroza ficatului

Nu există informaţii disponibile privind utilizarea deferipronei de către pacienţi cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).Pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă trebuie trataţi cu mare atenţie. În timpul tratamentului cu deferipronă, în cazul acestor categorii de pacienţi trebuie monitorizată funcţia renală şi cea hepatică. În cazul unei creşteri persistente a valorilor concentraţiei serice de alanin aminotransferază (ALT), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu deferipronă.

La pacienţii cu talasemie, există o asociere între fibroza ficatului şi încărcarea cu fier şi/sau hepatita C. Trebuie luate măsuri speciale care să asigure că procesul de chelare a fierului la pacienţii cu hepatita C se realizează în condiţii optime. În cazul acestor pacienţi se recomandă monitorizarea atentă a histologiei ficatului.

Modificări de culoare a urinei

Pacienţii trebuie informaţi asupra faptului că urina lor poate prezenta o modificare a culorii roşiatică/maronie datorită excreţiei complexului de fier - deferipronă.

Tulburări neurologice

S-au observat tulburări neurologice la copii trataţi timp de câţiva ani cu doze de peste 2,5 ori mai mari decât doza recomandată, însă acestea s-au observat și la doze standard de deferipronă. Li se aminteşte celor care prescriu medicamentul că nu este recomandată utilizarea dozelor mai mari de 100 mg/kg şi zi. Utilizarea deferipronei trebuie întreruptă dacă se observă tulburări neurologice (vezi pct. 4.8 şi 4.9).

Utilizarea combinată cu alți chelatori de fier

Utilizarea terapiei combinate trebuie determinată de la caz la caz. Răspunsul la terapie trebuie evaluat periodic, și incidența evenimentelor adverse trebuie monitorizată îndeaproape. Au fost raportate decese și situații potențial letale (cauzate de agranulocitoză) la pacienții tratați cu deferipronă în combinație cu deferoxamină. Terapia combinată cu deferoxamină nu este recomandată atunci când monoterapia cu oricare dintre chelatori este adecvată, sau atunci când feritina serică scade sub 500 µg/l. Datele disponibile referitoare la utilizarea combinată de Ferriprox și deferasirox sunt limitate, și se recomandă prudență atunci când se are în vedere utilizarea unei astfel de combinații.

Excipienţi

Soluţia orală de Ferriprox conţine colorantul Galben amurg (E110) care poate determina reacţii alergice.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaşte, pacienţii nu trebuie să ia medicamente despre care se ştie că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.3).

Deoarece deferiprona se leagă de cationii metalici, există posibilitatea de interacţiune între deferipronă şi medicamente care conţin cationi trivalenţi, cum ar fi antiacidele pe bază de aluminiu. Astfel, nu se recomandă administrarea concomitentă de antiacide pe bază de aluminiu şi deferipronă.

Siguranţa utilizării concomitente a deferipronei şi a vitaminei C nu a fost studiată în mod formal. Pe baza interacţiunii adverse raportate, care poate avea loc între deferoxamină şi vitamina C, trebuie luate măsuri de precauţie atunci când se administrează deferipronă şi vitamina C concomitent.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea deferipronei la femeile gravide. Studiile la animale au evidenţiat efecte toxice asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potenţial pentru om este necunoscut.

Femeile cu potenţial fertil trebuie sfătuite să evite sarcina, datorită proprietăţilor clastogene şi teratogene ale medicamentului. Aceste femei trebuie sfătuite să folosească mijloace contraceptive şi să înceteze imediat să ia deferipronă dacă rămân gravide sau intenţionează să rămână gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaşte dacă deferiprona este excretată în laptele matern. Nu au fost efectuate studii prenatale şi postnatale asupra funcţiei de reproducere la animale. Deferiprona nu trebuie utilizată de către mamele care alăptează. În cazul în care tratamentul nu poate fi evitat, alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

La animale nu s-au observat efecte asupra fertilităţii sau etapelor precoce ale dezvoltării embrionare (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Nu sunt relevante.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Cel mai frecvent raportate reacţii adverse în timpul tratamentului cu deferipronă în cadrul studiilor clinice au fost greaţă, vărsături, dureri abdominale şi cromaturie, care au fost raportate la mai mult de 10% dintre pacienţi. Cea mai gravă reacţie adversă raportată în studiile clinice efectuate cu deferipronă a fost agranulocitoza, definită ca un număr absolut de neutrofile mai mic de 0,5x109/l, care a apărut la aproximativ 1% dintre pacienţi. La aproximativ 5% dintre pacienţi au fost raportate episoade mai puţin severe de neutropenie.

Lista tabelară a reacţiilor adverse

Frecvenţa reacţiilor adverse: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10) cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **APARATE, SISTEME ŞI ORGANE** | **FOARTE FRECVENTE (≥1/10)** | **FRECVENTE (≥1/100 ŞI <1/10)** | **FRECVENŢĂ NECUNOSCUTĂ** |
| Tulburări hematologice şi limfatice |  | Neutropenie  Agranulocitoză |  |
| Tulburări ale sistemului imunitar |  |  | Reacţii de hipersensibilitate |
| Tulburări metabolice şi de nutriţie |  | Creşterea apetitului alimentar |  |
| Tulburări ale sistemului nervos |  | Cefalee |  |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat |  |  | Erupţie cutanată tranzitorie  Urticarie |
| Tulburări gastro-intestinale | Greaţă  Dureri abdominale  Vărsături | Diaree |  |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv |  | Artralgii |  |
| Tulburări renale şi ale căilor urinare | Cromaturie |  |  |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare |  | Fatigabilitate |  |
| Investigaţii diagnostice |  | Creşterea valorilor enzimelor hepatice |  |

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Cea mai gravă reacţie adversă raportată în studiile clinice cu deferipronă este agranulocitoza (neutrofile <0,5x109/l), cu o incidenţă de 1,1% (0,6 cazuri la 100 de pacienţi pe an de tratament) (vezi pct. 4.4). Datele din studii clinice centralizate la pacienți cu supraîncărcare sistemică cu fier arată că 63% dintre episoadele de agranulocitoză s-au produs în primele șase luni de tratament, 74% în primul an, și 26% după un an de terapie. Timpul median până la debutul primului episod de agranulocitoză a fost de 190 de zile (cuprins între 22 de zile și 17,6 ani), iar durata medie a fost de 10 zile în studii clinice. Un rezultat letal a fost observat la 8,3% dintre episoadele de agranulocitoză raportate din studii clinice și experiența dobândită după punerea pe piață..

S-au raportat episoade de diaree, în cele mai multe cazuri uşoară şi de scurtă durată la pacienţii trataţi cu deferipronă. Reacţiile gastrointestinale sunt mai frecvente la începutul terapiei şi la cei mai mulţi pacienţi acestea se remit în câteva săptămâni fără ca tratamentul să fie întrerupt. La anumiţi pacienţi se poate dovedi benefică reducerea dozei de deferipronă şi apoi creşterea acesteia la doza anterioară. De asemenea, în cazul pacienţilor trataţi cu deferipronă au fost semnalate evenimente de artropatie, care pot varia de la o durere uşoară la una sau mai multe încheieturi la o artrită severă cu efuziune şi invaliditate semnificativă. Artropatiile uşoare sunt în general de scurtă durată.

La unii pacienţi cărora li s-a administrat deferipronă au fost raportate concentraţii plasmatice crescute ale enzime hepatice. În cazul celor mai mulţi dintre aceşti pacienţi, creşterea a fost asimptomatică şi de scurtă durată, şi a revenit la valorile normale fără întreruperea tratamentului sau micşorarea dozei de deferipronă (vezi pct. 4.4).

Unii pacienţi au suferit o dezvoltare a fibrozei, asociată cu o creştere a încărcării cu fier sau cu hepatita C.

Valori scăzute ale concentraţiei plasmatice de zinc au fost asociate tratamentului cu deferipronă în cazul unui număr mic de pacienţi. Valorile au revenit la normal prin suplimentarea orală de zinc.

S-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mişcări ale mâinilor şi hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câţiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg şi zi. Au fost raportate episoade de hipotonie, instabilitate, imposibilitatea de a merge, și hipertonie cu imposibilitatea mișcării membrelor la copii tratați cu doze standard de deferipronă în condiții ulterioare punerii pe piață. Tulburările neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea deferipronei (vezi pct. 4.4 şi 4.9).

Profilul de siguranță al terapiei combinate (deferipronă și deferoxamină) observat în cadrul studiilor clinice, în experiența după introducerea pe piață și în literatura publicată a fost compatibil cu cel pentru monoterapie.

Datele din baza de date de siguranță centralizate obținute în cadrul studiilor clinice (1343 ani-pacient de expunere la Ferriprox în monoterapie și 244 ani-pacient de expunere la Ferriprox și deferoxamină) au arătat diferențe semnificative din punct de vedere statistic (p < 0,05) în ceea ce privește incidența reacțiilor adverse conform clasificării pe aparate, sisteme și organe pentru „Tulburări cardiace”, „Tulburări musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv” și „Tulburări renale şi ale căilor urinare”. Incidențele „Tulburărilor musculo-scheletice şi ale țesutului conjunctiv” și ale „Tulburărilor renale şi ale căilor urinare” au fost mai mici pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei, în timp ce incidența „Tulburărilor cardiace” a fost mai mare pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei. Rata mai mare a „Tulburărilor cardiace” raportată pe parcursul terapiei combinate față de cea de pe parcursul monoterapiei a fost posibilă datorită incidenței mai mari a tulburărilor cardiace preexistente la pacienții care au primit terapie combinată. Este necesară monitorizarea atentă a evenimentelor cardiace la pacienții tratați cu terapie combinată (vezi pct. 4.4).

Incidențele reacțiilor adverse prezentate de 18 copii şi adolescenţi, și 97 de adulți tratați cu terapie combinată nu au fost semnificativ diferite între cele două grupe de vârstă, cu excepția incidenței artropatiei (11,1% la copii versus zero la adulți, p=0,02). Evaluarea ratei reacțiilor pe 100 ani-pacient de expunere a arătat că numai rata diareii a fost semnificativ mai ridicată la copii şi adolescenţi (11,1) decât la adulți (2,0, p=0,01).

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Supradozaj**

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj sever. Cu toate acestea, s-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mişcări ale mâinilor şi hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câţiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg şi zi. Afecţiunile neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea tratamentului cu deferipronă.

În caz de supradozaj, este necesară supravegherea clinică atentă a pacientului.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Chelatori de fier, codul ATC: V03AC02

Mecanism de acţiune

Substanţa activă este deferiprona (3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4-ona), un ligand bidentat care se leagă de fier la un raport molar de 3:1.

Efecte farmacodinamice

Studiile clinice au demonstrat că Ferriprox favorizează excreţia de fier şi că o doză de 25 mg/kg administrată de trei ori pe zi poate preveni dezvoltarea acumulării de fier conform evaluărilor bazate pe valoarea feritinei serice, în cazul pacienţilor suferind de talasemie, dependenţi de transfuzii. Datele din literatura publicată referitoare la studiile privind bilanțul fierului la pacienții cu talasemie majoră arată că utilizarea de Ferriprox concomitent cu deferoxamină (co-administrarea ambilor chelatori în aceeași zi, fie simultan, fie secvențial, de exemplu Ferriprox în timpul zilei și deferoxamină în timpul nopții), favorizează o excreție a fierului mai mare decât oricare dintre cele două medicamente administrate individual. Dozele de Ferriprox din aceste studii au variat de la 50 la 100 mg/kg/zi, iar dozele de deferoxamină de la 40 la 60 mg/kg/zi. Totuşi, terapia prin chelare nu va proteja în mod necesar împotriva leziunilor organice produse de fier.

Eficacitate şi siguranţă clinică

Studiile LA16-0102, LA-01 şi LA08-9701 au comparat eficacitatea Ferriprox cu cea a deferoxaminei în controlul concentraţiei plasmatice de feritină la pacienţii cu talasemie dependenţi de transfuzie. Ferriprox şi deferoxamina au fost echivalente în promovarea unei stabilizări nete sau reduceri a încărcării cu fier din organism, în pofida administrării continue de fier prin transfuzie la aceşti pacienţi (nu s-a înregistrat nicio diferenţă în ceea ce priveşte procentul de pacienţi cu valori ale concentraţiei plasmatice de feritină în scădere între cele două grupuri de tratament prin analiză regresivă; p>0,05).

De asemenea, a fost utilizată o tehnică de imagistică prin rezonanţă magnetică (IRM), T2\*, pentru a cuantifica încărcarea cu fier la nivel miocardic. Supraîncărcarea cu fier determină o pierdere de semnal IRM T2\* dependentă de concentraţie, şi astfel, concentraţia crescută de fier de la nivel miocardic reduce valorile semnalului IRM T2\* la nivel miocardic. Valorile ale semnalului IRM T2\* la nivel miocardic mai mici de 20 ms reprezintă o supraîncărcare cu fier la nivelul inimii. Creşterea valorilor semnalului IRM T2\* în timpul tratamentului indică faptul că fierul este eliminat de la nivelul inimii. S-a evidenţiat o relaţie directă între valorile semnalului IRM T2\* şi funcţia cardiacă (evaluată prin măsurarea fracţiei de ejecţie a ventriculului stâng – FEVS).

Studiul LA16-0102 a comparat eficacitatea Ferriprox cu ceea a deferoxaminei în scăderea supraîncărcării cu fier la nivel cardiac şi în ameliorarea funcţiei cardiace (evaluată prin măsurarea FEVS) la pacienţii cu talasemie dependenţi de transfuzie. Şaizeci şi unu de pacienţi cu supraîncărcare cu fier la nivel cardiac, trataţi anterior cu deferoxamină, au fost randomizaţi pentru a continua tratamentul cu deferoxamină (doză medie de 43 mg/kg şi zi; N=31) sau pentru a schimba tratamentul cu Ferriprox (doză medie de 92 mg/kg şi zi, N=29). Pe parcursul celor 12 luni de studiu, Ferriprox a fost superior deferoxaminei în scăderea încărcării cu fier la nivel cardiac. A existat o ameliorare a semnalului T2\* la nivel cardiac de peste 3 ms la pacienţii trataţi cu Ferriprox, în comparaţie cu o modificare de aproximativ 1 ms la pacienţii trataţi cu deferoxamină. Ls acelaşi moment în timp, FEVS crescuse faţă de valoarea de referinţă cu 3,07 ± 3,58 unităţi absolute (%) la grupul de tratament cu Ferriprox şi cu 0,32 ± 3,38 unităţi absolute (%) la grupul de tratament cu deferoxamină (diferenţă între grupuri; p=0,003).

Studiul LA12-9907 a comparat supravieţuirea, incidenţa bolii cardiace şi progresia bolii cardiace la 129 de pacienţi cu talasemie majoră trataţi timp de minim 4 ani cu Ferriprox (N=54) sau deferoxamină (N=75). Valorile ţintă la nivel cardiac au fost evaluate prin ecocardiogramă, electrocardiogramă, clasificarea funcţională a New York Heart Association şi deces de cauză cardiacă. Nu a existat nicio diferenţă semnificativă în ceea ce priveşte procentul de pacienţi cu disfuncţie cardiacă la prima evaluare (13% pentru Ferriprox faţă de 16% pentru deferoxamină). Dintre pacienţii cu disfuncţie cardiacă la prima evaluare, niciunul dintre pacienţii trataţi cu deferipronă nu a prezentat agravarea afecţiunii cardiace, comparativ cu patru cazuri (33%) de agravare la cei trataţi cu deferoxamină. S-au înregistrat cazuri nou diagnosticate de disfuncţie cardiacă la 13 (20,6%) pacienţi trataţi cu deferoxamină şi la 2 (4,3%) pacienţi trataţi cu Ferriprox fără simptome de boală cardiacă la prima evaluare (p=0,013). În total, mai puţini pacienţi trataţi cu Ferriprox decât pacienţi trataţi cu deferoxamină au prezentat o agravare a disfuncţiei cardiace între prima evaluare şi ultima evaluare (4% faţă de 20%, p=0,007).

Datele din literatura de specialitate publicată sunt în concordanţă cu rezultatele studiilor Apotex, demonstrând mai puţine cazuri de boală cardiacă şi/sau o rată de supravieţuire crescută la pacienţii trataţi cu Ferriprox faţă de cei trataţi cu deferoxamină.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat efectul terapiei concomitente cu Ferriprox și deferoxamină la pacienții cu talasemie majoră, care anterior primiseră monoterapie prin chelare standard cu deferoxamină administrată subcutanat, și care prezentaseră o încărcare cu fier la nivel cardiac ușoară până la moderată (T2\* la nivel miocardic între 8 și 20 ms). După randomizare, 32 de pacienți au primit deferoxamină (34,9mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână) și Ferriprox (75 mg/kg/zi), iar 33 de pacienți au primit deferoxamină în monoterapie (43,4 mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână). După un an de terapie a studiului, pacienții tratați cu terapie prin chelare concomitentă au prezentat o reducere semnificativ mai mare a feritinei serice (1574 µg/l până la 598 µg/l cu terapie concomitentă versus 1379 µg/l până la 1146 µg/l cu deferoxamină în monoterapie, p<0,001), o reducere semnificativ mai mare a supraîncărcării cu fier la nivel miocardic, evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM T2\* (11,7 ms până la 17,7 ms cu terapie concomitentă vs. 12,4 ms până la 15,7 ms cu deferoxamină în monoterapie, p=0,02) și o reducere semnificativ mai mare a concentrației de fier la nivelul ficatului, de asemenea evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM T2\* (4,9 ms până la 10,7 ms cu terapie concomitentă versus 4,2 ms până la 5,0 ms cu deferoxamină în monoterapie, p< 0,001).

Studiul LA37-1111 a fost desfășurat pentru a evalua efectul dozelor orale terapeutice (33 mg/kg) și supraterapeutice (50 mg/kg) unice de deferipronă asupra duratei intervalului QT la subiecții sănătoși. Diferența maximă dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza terapeutică și placebo a fost de 3,01 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 5,01 ms), și cea dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza supraterapeutică și placebo a fost de 5,23 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 7,19 ms). S-a concluzionat că Ferriprox nu determină o prelungire semnificativă a intervalului QT.

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţia

Deferiprona este absorbită rapid din porţiunea superioară a tractului gastro-intestinal. Concentraţia serică maximă este atinsă după 45-60 minute de la administrarea unei singure doze în condiţii de repaus alimentar. Acest timp poate creşte până la 2 ore în cazul pacienţilor care au mâncat înainte de administrare.

În urma administrării unei doze de 25 mg/kg, s-au detectat concentraţiile serice maxime mai mici la pacienţii care au mâncat înainte de administrare (85 µmol/l), faţă de cei care nu au mâncat (126 µmol/l), deşi cantitatea totală de deferipronă absorbită în cazul pacienţilor care au mâncat înainte de administrare nu a fost mai scăzută.

Metabolizare

Deferiprona este metabolizată în principal într-un glucuronoconjugat. Acestui metabolit îi lipseşte capacitatea de a lega fierul datorită dezactivării grupării 3-hidroxi a deferipronei. Concentraţia serică maximă a glucuronoconjugatului se atinge la 2 - 3 ore de la administrarea deferipronei.

Eliminare

La om, deferiprona este eliminată în principal prin intermediul rinichilor; între 75% şi 90% din doza ingerată este eliminată prin urină în primele 24 de ore, sub formă de deferipronă liberă, metabolit glucuronoconjugat şi complex de fier-deferipronă. S-a raportat de asemenea eliminarea unei cantităţi variabile prin intermediul fecalelor. Timpul de înjumătăţire plasmatică prin eliminare la cei mai mulţi pacienţi este între 2 şi 3 ore.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței renale asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de Ferriprox 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 4 grupuri în funcție de rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR): voluntari sănătoși (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m2), insuficiență renală ușoară (eGFR 60‑89 ml/min/1,73 m2), insuficiență renală moderată (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m2), insuficiență renală severă (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m2). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-*O*-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici Cmax și ASC.

Indiferent de gradul de insuficiență renală, cea mai mare parte a dozei de Ferriprox a fost excretată în urină sub formă de deferipronă 3-*O*-glucuronidă în primele 24 de ore. Nu a fost observat niciun efect semnificativ al insuficienței renale asupra expunerii sistemice la deferipronă. Expunerea sistemică la 3-*O*-glucuronidă inactivă a crescut odată cu scăderea eGFR. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de Ferriprox la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței hepatice asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de Ferriprox 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 3 grupuri pe baza scorului clasificării Child-Pugh: voluntari sănătoși, insuficiență hepatică ușoară (Clasa A: 5 – 6 puncte), și insuficiență hepatică moderată (Clasa B: 7 – 9 puncte). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-*O*-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici Cmax și ASC. Ariile de sub curbă (ASC) ale deferipronei nu au fost diferite în grupurile de tratament, însă Cmax a fost cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. ASC pentru deferipronă-3-*O*-glucuronidă a fost cu 10% mai redusă și Cmax cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. Un eveniment advers grav de afectare renală și hepatică acută a fost observat la un subiect cu insuficiență hepatică moderată. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de Ferriprox la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Influența insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii deferipronei și deferipronei 3‑*O*-glucuronidei nu a fost evaluată. Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Au fost efectuate studii non-clinice la diferite specii de animale, inclusiv şoareci, şobolani, iepuri, câini şi maimuţe.

Cele mai frecvente rezultate obţinute în cazul animalelor care nu prezentau încărcare cu fier şi cărora li s-au administrat doze de 100 mg/kg şi zi sau mai mari au constat în efecte hematologice, de exemplu hipocelularitatea măduvei osoase, reducerea numărului de leucocite, hematii şi/sau numărului de trombocite în circulaţia periferică.

În cazul dozelor de 100 mg/kg şi zi, sau mai mare administrate la animale care nu prezentau încărcare cu fier, s-a raportat atrofia timusului, ţesuturilor limfatice, testiculelor şi hipertrofia glandelor suprarenale.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu deferipronă la animale. Potenţialul genotoxic al deferipronei a fost evaluat prin intermediul unor teste *in vitro* şi *in vivo*. Deferiprona nu a prezentat proprietăţi mutagenice directe; totuşi, a prezentat anumite caracteristici clastogene în cazul testelor *in vitro* şi la animale.

Deferiprona a prezentat proprietăţi teratogene şi embriotoxice în cadrul studiilor asupra funcţiei de reproducere la şoareci şi iepuri gestanţi care nu prezentau încărcare cu fier, la doze de cel puţin 25 mg/kg şi zi. Nu s-au observat efecte asupra fertilităţii sau etapelor precoce ale dezvoltării embrionare la şobolanii masculi şi femele fără supra-încărcare cu fier cărora li s-a administrat oral deferipronă în doze de până la 75 mg/kg de două ori pe zi timp de 28 de zile (masculi) sau 2 săptămâni (femele) înainte de împerechere şi până la eliminare (masculi) sau pe durata fazei incipiente a gestaţiei (femele). La femele, un efect asupra ciclului estral a întârziat timpul până la împerecherea confirmată pentru toate dozele testate.

Nu au fost efectuate studii prenatale şi postnatale asupra funcţiei de reproducere la animale.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Apă purificată

Hidroxietilceluloză

Glicerol (E422)

Acid clorhidric, concentrat, pentru ajustarea pH-ului

Aromă artificială de cireşe

Ulei de mentă

Galben amurg (E110)

Sucraloză (E955)

**6.2 Incompatibilităţi**

Nu este cazul.

**6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

A se utiliza în 35 de zile de la prima deschidere.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Flacoane din tereftalat de polietilenă (TPE) de culoare brună, prevăzute cu sistem de închidere securizat (polipropilenă)pentru copii, şi o măsură dozatoare (polipropilenă).

Fiecare cutie conţine un flacon a 250 ml sau 500 ml soluţie orală.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 25 august 1999

Data ultimei reînnoiri: 21 septembrie 2009

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**ANEXA II**

**A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. condiŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricanțului responsabil pentru eliberarea seriei

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Olanda

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare, detaliate în PMR aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă, şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente;
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).
* **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să furnizeze în fiecare ambalaj un card de avertizare pentru pacient/aparținător, al cărui text este inclus în prospectul ambalajului. Cardul de avertizare pentru pacient/aparținător următoarele mesaje cheie:

* Conștientizarea de către pacient a importanței monitorizării periodice a numărului de neutrofile pe parcursul tratamentului cu deferipronă
* Conștientizarea de către pacient a semnificației oricăror simptome de infecție în timp ce ia deferipronă
* Avertizarea femeilor cu potențial fertil cu privire la evitarea sarcinii, deoarece deferiprona poate dăuna grav copilului nenăscut.

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI AMBALAJUL PRIMAR**

**FLACON CU 100 COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ferriprox 500 mg, comprimate filmate

deferipronă

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat filmat conţine deferipronă 500 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

100 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/99/108/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Ferriprox 500 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI AMBALAJUL PRIMAR**

**FLACOANE A 250 ML SAU 500 ML SOLUŢIE ORALĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ferriprox 100 mg/ml soluţie orală

deferipronă

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare ml de soluţie orală conţine deferipronă 100 mg (25 g deferipronă în 250 ml).

Fiecare ml de soluţie orală conţine deferipronă 100 mg (50 g deferipronă în 500 ml).

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Conţine Galben amurg (E110); vezi prospectul, pentru informaţii suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

250 ml soluţie orală

500 ml soluţie orală

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în 35 de zile de la prima deschidere.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Ferriprox 100 mg/ml

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ŞI AMBALAJUL PRIMAR**

**FLACON CU 50 COMPRIMATE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

deferipronă

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Un comprimat filmat conţine deferipronă 1000 mg.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

50 comprimate filmate

**5. MODUL ŞI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

A se utiliza în 50 zile de la prima deschidere.

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra flaconul închis ermetic pentru a fi ferit de umiditate.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/99/108/004

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală.

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

Ferriprox 1000 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Ferriprox 500 mg, comprimate filmate**

deferipronă

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

- Ataşat acestui prospect veţi găsi ataşat un card de avertizare pentru pacient/aparținător. Trebuie să detaşaţi acest card, să îl completaţi şi să îl citiţi cu atenţie, după care să îl purtaţi cu dumneavoastră în permanenţă. Prezentați acest card medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Ferriprox şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Ferriprox

3. Cum să utilizaţi Ferriprox

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Ferriprox

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Ferriprox şi pentru ce se utilizează**

Ferriprox conţine substanţa activă deferipronă. Ferriprox este un chelator de fier, un tip de medicament care elimină excesul de fier din organism.

Ferriprox este utilizat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge frecvente la pacienţii cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Ferriprox**

**Nu utilizaţi Ferriprox**

* dacă sunteţi alergic la deferipronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* dacă aveţi istoric de crize repetate de neutropenie (număr scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
* dacă aveţi istoric de agranulocitoză (număr foarte scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
* dacă în prezent luaţi medicamente cunoscute ca producând neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Alte medicamente şi Ferriprox”).
* dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi.

**Atenţionări şi precauţii**

* cea mai gravă reacţie adversă care poate interveni atunci când luaţi Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe sanguine (neutrofile). Această stare, denumită şi neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Întrucât globulele albe sanguine ajută la lupta împotriva infecţiilor, scăderea numărului de neutrofile vă poate aduce riscul de a dezvolta infecţii grave, care pot pune viaţa în pericol. Pentru monitoriza neutropenia, medicul dumneavoastră vă va cere să faceţi cu regularitate o analiză de sânge (pentru a vi se verifica numărul globulelor albe sanguine), în fiecare săptămână a perioadei cât luaţi tratament cu Ferriprox. Dacă prezentați orice simptome de infecție, precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale, solicitați imediat sfatul medicului. Numărul dumneavoastră de globule albe din sânge trebuie verificat într-un interval de 24 de ore, pentru a se vedea dacă aveți cumva agranulocitoză.
* Dacă sunteţi HIV-pozitiv sau dacă aveţi insuficiență hepatică sau renală severă, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să faceţi şi alte teste.

Medicul dumneavoastră vă va cere de asemenea să efectuaţi şi teste care vă vor monitoriza nivelul de acumulare al fierului. În plus, acesta vă poate cere să efectuaţi şi biopsii hepatice.

**Alte medicamente şi Ferriprox**

Nu luaţi medicamente despre care se ştie că determină neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Nu utilizaţi Ferriprox”). Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent, sau este posibil să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

Nu luaţi antiacide pe bază de aluminiu în același timp cu Ferriprox.

Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, înainte de a lua vitamina C concomitent cu Ferriprox.

**Sarcina şi alăptarea**

Nu utilizaţi acest medicament dacă sunteţi gravidă sau dacă încercaţi să rămâneţi gravidă. Acest medicament vă poate afecta foarte grav fătul. Trebuie să utilizaţi metode eficiente de contracepţie atunci când luaţi Ferriprox. Întrebaţi medicul care este cea mai potrivită metodă pentru dumneavoastră. În cazul în care veţi rămâne gravidă în timp ce utilizaţi Ferriprox, opriţi tratamentul imediat şi informaţi-vă medicul.

Nu utilizaţi Ferriprox dacă alăptaţi. Vă rugăm să citiţi cardul de avertizare pentru pacient/aparținător ataşat la acest prospect.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Nu sunt relevante.

**3. Cum să utilizaţi Ferriprox**

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur. Cantitatea de Ferriprox pe care trebuie să o luaţi depinde de greutatea dumneavoastră. Doza uzuală este de 25 mg/kg, de 3 ori pe zi, pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza zilnică totală nu trebuie să depăşească 100 mg/kg. Luaţi prima doză dimineaţa. Luaţi a doua doză după amiază. Luaţi a treia doză seara. Ferriprox poate fi luat cu sau fără alimente; cu toate acestea, este posibil să vă amintiţi mai uşor să luaţi Ferriprox dacă îl luaţi în timpul mesei.

**Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Ferriprox**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu Ferriprox. Dacă aţi luat în mod accidental o doză mai mare decât cea prescrisă, trebuie să contactaţi medicul dumneavoastră.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Ferriprox**

Ferriprox va acţiona cu eficacitate maximă dacă nu veţi uita să luaţi nicio doză. În cazul în care uitaţi să luaţi o doză, luaţi-o imediat ce vă aduceţi aminte, iar doza următoare luaţi-o conform programului stabilit. În cazul în care uitaţi să administraţi mai multe doze, nu administraţi o doză dublă pentru a compensa dozele uitate, pur şi simplu continuaţi să le luaţi conform programului stabilit. Nu modificaţi dozajul zilnic fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cea mai gravă reacţie adversă dată de Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe din sânge (neutrofile). Această stare, denumită şi neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Scăderea numărului de globule albe din sânge se poate asocia cu o infecţie gravă, care poate pune viaţa în pericol. Raportaţi imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecţie, cum ar fi: febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

**Reacţii adverse foarte frecvente** (pot să afecteze mai mult de 1 din 10 persoane):

* durere abdominală
* greaţă
* vărsături
* urină de culoare roșie-brună

Dacă aveţi greaţă sau vărsături, poate fi util să luaţi Ferriprox împreună cu alimente. Modificarea culorii urinei este o reacţie adversă foarte frecventă, ea nefiind dăunătoare.

**Reacţii adverse frecvente** (pot să afecteze până la 1 din 10 persoane):

* scăderea numărului de globule albe sanguine (agranulocitoză şi neutropenie)
* dureri de cap
* diaree
* creşterea valorilor enzimelor hepatice
* oboseală
* creşterea poftei de mâncare

**Cu frecvenţă necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

* reacţii alergice inclusiv erupţie trecătoare pe piele sau urticarie

Reacţiile de tipul articulaţiilor dureroase şi tumefiate variază de la durere uşoară în una sau mai multe articulaţii la invaliditate gravă. În majoritatea cazurilor, durerea a dispărut pe măsură ce pacienţii au continuat să ia Ferriprox.

S-au raportat tulburări neurologice (precum tremur, tulburări de mers, vedere dublă, contracţii musculare involuntare, probleme de coordonare a mişcării) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar, timp de câţiva ani, o doză mai mare decât dublul dozei maxime recomandate de 100 mg/kg şi zi, însă acestea au fost observate la copii și la doze standard de deferipronă. Copiii și-au revenit din aceste simptome după întreruperea tratamentului cu Ferriprox.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Ferriprox**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Ferriprox**

Substanţa activă este deferiprona. Fiecare comprimat de 500 mg conţine deferipronă 500 mg.

Celelalte componente sunt: *Nucleu:* Celuloză microcristalină, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal. *Film:* Hipromeloză, macrogol, dioxid de titan.

**Cum arată Ferriprox şi conţinutul ambalajului**

Comprimate de Ferriprox 500 mg au o formă asemănătoare unei capsule, de culoare albă până la aproape albă, inscripţionate cu logo „APO” şi „500” pe o parte şi simple pe cealaltă parte. Comprimatul are şanţ de divizare şi poate fi divizat în două părţi egale. Ferriprox este ambalat în flacoane a 100 de comprimate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Olanda

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **България**  Chiesi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 29201205 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | |
| **Česká republika**  Aurovitas, spol. s r.o.  Tel: +00420 234 705 700 | **Magyarország**  Chiesi Hungary Kft.  Tel.: + 36-1-429 1060 | |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 | |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | |
| **Ελλάδα**  DEMO ABEE  Τηλ: + 30 210 8161802 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 934948000 | **Polska**  Chiesi Poland Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 620 1421 | |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 | |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Slovenija**  Chiesi Slovenija d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 | |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Κύπρος**  The Star Medicines Importers Co. Ltd.  Τηλ: + 357 25 371056 | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **United Kingdom**  Chiesi Ltd  Tel: + 44 (0)161 488 5555 | |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Ferriprox 100 mg/ml soluţie orală**

deferipronă

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

- Ataşat acestui prospect veţi găsi ataşat un card de avertizare pentru pacient/aparținător. Trebuie să detaşaţi acest card, să îl completaţi şi să îl citiţi cu atenţie, după care să îl purtaţi cu dumneavoastră în permanenţă. Prezentați acest card medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Ferriprox şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Ferriprox

3. Cum să utilizaţi Ferriprox

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Ferriprox

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Ferriprox şi pentru ce se utilizează**

Ferriprox conţine substanţa activă deferipronă. Ferriprox este un chelator de fier, un tip de medicament care elimină excesul de fier din organism.

Ferriprox este utilizat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge frecvente la pacienţii cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Ferriprox**

**Nu utilizaţi Ferriprox**

* dacă sunteţi alergic la deferipronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* dacă aveţi istoric de crize repetate de neutropenie (număr scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
* dacă aveţi istoric de agranulocitoză (număr foarte scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
* dacă în prezent luaţi medicamente cunoscute ca producând neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Alte medicamente şi Ferriprox”).
* dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi.

**Atenţionări şi precauţii**

* cea mai gravă reacţie adversă care poate interveni atunci când luaţi Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe sanguine (neutrofile). Această stare, denumită şi neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Întrucât globulele albe sanguine ajută la lupta împotriva infecţiilor, scăderea numărului de neutrofile vă poate aduce riscul de a dezvolta infecţii grave, care pot pune viaţa în pericol. Pentru monitoriza neutropenia, medicul dumneavoastră vă va cere să faceţi cu regularitate o analiză de sânge (pentru a vi se verifica numărul globulelor albe sanguine), în fiecare săptămână a perioadei cât luaţi tratament cu Ferriprox. Dacă prezentați orice simptome de infecție, precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale, solicitați imediat sfatul medicului. Numărul dumneavoastră de globule albe din sânge trebuie verificat într-un interval de 24 de ore, pentru a se vedea dacă aveți cumva agranulocitoză.
* Dacă sunteţi HIV-pozitiv sau dacă aveţi insuficiență hepatică sau renală severă, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să faceţi şi alte teste.

Medicul dumneavoastră vă va cere de asemenea să efectuaţi şi teste care vă vor monitoriza nivelul de acumulare al fierului. În plus, acesta vă poate cere să efectuaţi şi biopsii hepatice.

**Alte medicamente şi Ferriprox**

Nu luaţi medicamente despre care se ştie că determină neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Nu utilizaţi Ferriprox”). Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent, sau este posibil să luaţi orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

Nu luaţi antiacide pe bază de aluminiu în același timp cu Ferriprox.

Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, înainte de a lua vitamina C concomitent cu Ferriprox.

**Sarcina şi alăptarea**

Nu utilizaţi acest medicament dacă sunteţi gravidă sau dacă încercaţi să rămâneţi gravidă. Acest medicament vă poate afecta foarte grav fătul. Trebuie să utilizaţi metode eficiente de contracepţie atunci când luaţi Ferriprox. Întrebaţi medicul care este cea mai potrivită metodă pentru dumneavoastră. În cazul în care veţi rămâne gravidă în timp ce utilizaţi Ferriprox, opriţi tratamentul imediat şi informaţi-vă medicul.

Nu utilizaţi Ferriprox dacă alăptaţi. Vă rugăm să citiţi cardul de avertizare pentru pacient/aparținător ataşat la acest prospect.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Nu sunt relevante.

**Soluţia orală de Ferriprox conţine Galben amurg (E110**)

Galben amurg (E110) este un agent de colorare care poate determina reacţii alergice.

**3. Cum să utilizaţi Ferriprox**

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur. Cantitatea de Ferriprox pe care trebuie să o luaţi depinde de greutatea dumneavoastră. Doza uzuală este de 25 mg/kg, de 3 ori pe zi, pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza zilnică totală nu trebuie să depăşească 100 mg/kg. Utilizaţi măsura dozatoare pentru a măsura volumul prescris de medicul dumneavoastră. Luaţi prima doză dimineaţa. Luaţi a doua doză după amiază. Luaţi a treia doză seara. Ferriprox poate fi luat cu sau fără alimente; cu toate acestea, este posibil să vă amintiţi mai uşor să luaţi Ferriprox dacă îl luaţi în timpul mesei.

**Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Ferriprox**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu Ferriprox. Dacă aţi luat în mod accidental o doză mai mare decât cea prescrisă, trebuie să contactaţi medicul dumneavoastră.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Ferriprox**

Ferriprox va acţiona cu eficacitate maximă dacă nu veţi uita să luaţi nicio doză. În cazul în care uitaţi să luaţi o doză, luaţi-o imediat ce vă aduceţi aminte, iar doza următoare luaţi-o conform programului stabilit. În cazul în care uitaţi să administraţi mai multe doze, nu administraţi o doză dublă pentru a compensa dozele uitate, pur şi simplu continuaţi să le luaţi conform programului stabilit. Nu modificaţi dozajul zilnic fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cea mai gravă reacţie adversă dată de Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe din sânge (neutrofile). Această stare, denumită şi neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Scăderea numărului de globule albe din sânge se poate asocia cu o infecţie gravă, care poate pune viaţa în pericol. Raportaţi imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecţie, cum ar fi: febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

**Reacţii adverse foarte frecvente** (pot să afecteze mai mult de 1 din 10 persoane):

* durere abdominală
* greaţă
* vărsături
* urină de culoare roșie-brună

Dacă aveţi greaţă sau vărsături, poate fi util să luaţi Ferriprox împreună cu alimente. Modificarea culorii urinei este o reacţie adversă foarte frecventă, ea nefiind dăunătoare.

**Reacţii adverse frecvente** (pot să afecteze până la 1 din 10 persoane):

* scăderea numărului de globule albe sanguine (agranulocitoză şi neutropenie)
* dureri de cap
* diaree
* creşterea valorilor enzimelor hepatice
* oboseală
* creşterea poftei de mâncare

**Cu frecvenţă necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

* reacţii alergice inclusiv erupţie trecătoare pe piele sau urticarie

Reacţiile de tipul articulaţiilor dureroase şi tumefiate variază de la durere uşoară în una sau mai multe articulaţii la invaliditate gravă. În majoritatea cazurilor, durerea a dispărut pe măsură ce pacienţii au continuat să ia Ferriprox.

S-au raportat tulburări neurologice (precum tremur, tulburări de mers, vedere dublă, contracţii musculare involuntare, probleme de coordonare a mişcării) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar, timp de câţiva ani, o doză mai mare decât dublul dozei maxime recomandate de 100 mg/kg şi zi, însă acestea au fost observate la copii și la doze standard de deferipronă. Copiii și-au revenit din aceste simptome după întreruperea tratamentului cu Ferriprox.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Ferriprox**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie după EXP.

A se utiliza în 35 de zile de la prima deschidere. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul pachetului şi alte informaţii**

**Ce conţine Ferriprox**

Substanţa activă este deferiprona. Fiecare ml de soluţie orală conţine deferipronă 100 mg.

Celelalte componente sunt: apă purificată; hidroxietilceluloză; glicerol (E422); acid clorhidric, concentrat (pentru ajustarea pH-ului); aromă artificială de cireşe; ulei de mentă; Galben amurg (E110); sucraloză (E955).

**Cum arată Ferriprox şi conţinutul ambalajului**

Soluţia orală de Ferriprox este un lichid limpede, de culoare portocalie-roşie. Este ambalat în flacoane de 250 ml sau 500 ml.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Olanda

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **България**  Chiesi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 29201205 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | |
| **Česká republika**  Aurovitas, spol. s r.o.  Tel: +00420 234 705 700 | **Magyarország**  Chiesi Hungary Kft.  Tel.: + 36-1-429 1060 | |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 | |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | |
| **Ελλάδα**  DEMO ABEE  Τηλ: + 30 210 8161802 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 934948000 | **Polska**  Chiesi Poland Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 620 1421 | |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 | |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Slovenija**  Chiesi Slovenija d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 | |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Κύπρος**  The Star Medicines Importers Co. Ltd.  Τηλ: + 357 25 371056 | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **United Kingdom**  Chiesi Ltd  Tel: + 44 (0)161 488 5555 | |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Ferriprox 1000 mg, comprimate filmate**

deferipronă

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.

- Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.

- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

- Ataşat acestui prospect veţi găsi ataşat un card de avertizare pentru pacient/aparținător. Trebuie să detaşaţi acest card, să îl completaţi şi să îl citiţi cu atenţie, după care să îl purtaţi cu dumneavoastră în permanenţă. Prezentați acest card medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Ferriprox şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Ferriprox

3. Cum să utilizaţi Ferriprox

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Ferriprox

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Ferriprox şi pentru ce se utilizează**

Ferriprox conţine substanţa activă deferipronă. Ferriprox este un chelator de fier, un tip de medicament care elimină excesul de fier din organism.

Ferriprox este utilizat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge frecvente la pacienţii cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Ferriprox**

**Nu utilizaţi Ferriprox**

* dacă sunteţi alergic la deferipronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* dacă aveţi istoric de crize repetate de neutropenie (număr scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
* dacă aveţi istoric de agranulocitoză (număr foarte scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
* dacă în prezent luaţi medicamente cunoscute ca producând neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Alte medicamente şi Ferriprox”).
* dacă sunteţi gravidă sau alăptaţi.

**Atenţionări şi precauţii**

* cea mai gravă reacţie adversă care poate interveni atunci când luaţi Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe sanguine (neutrofile). Această stare, denumită şi neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Întrucât globulele albe sanguine ajută la lupta împotriva infecţiilor, scăderea numărului de neutrofile vă poate aduce riscul de a dezvolta infecţii grave, care pot pune viaţa în pericol. Pentru monitoriza neutropenia, medicul dumneavoastră vă va cere să faceţi cu regularitate o analiză de sânge (pentru a vi se verifica numărul globulelor albe sanguine), în fiecare săptămână a perioadei cât luaţi tratament cu Ferriprox. Dacă prezentați orice simptome de infecție, precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale, solicitați imediat sfatul medicului. Numărul dumneavoastră de globule albe din sânge trebuie verificat într-un interval de 24 de ore, pentru a se vedea dacă aveți cumva agranulocitoză.
* Dacă sunteţi HIV-pozitiv sau dacă aveţi insuficiență hepatică sau renală severă, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să faceţi şi alte teste.

Medicul dumneavoastră vă va cere de asemenea să efectuaţi şi teste care vă vor monitoriza nivelul de acumulare al fierului. În plus, acesta vă poate cere să efectuaţi şi biopsii hepatice.

**Alte medicamente şi Ferriprox**

Nu luaţi medicamente despre care se ştie că determină neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Nu utilizaţi Ferriprox”). Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luaţi, aţi luat recent, sau este posibil să luaţi alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripţie medicală.

Nu luaţi antiacide pe bază de aluminiu în același timp cu Ferriprox.

Vă rugăm să discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, înainte de a lua vitamina C concomitent cu Ferriprox.

**Sarcina şi alăptarea**

Nu utilizaţi acest medicament dacă sunteţi gravidă sau dacă încercaţi să rămâneţi gravidă. Acest medicament vă poate afecta foarte grav fătul. Trebuie să utilizaţi metode eficiente de contracepţie atunci când luaţi Ferriprox. Întrebaţi medicul care este cea mai potrivită metodă pentru dumneavoastră. În cazul în care veţi rămâne gravidă în timp ce utilizaţi Ferriprox, opriţi tratamentul imediat şi informaţi-vă medicul.

Nu utilizaţi Ferriprox dacă alăptaţi. Vă rugăm să citiţi cardul de avertizare pentru pacient/aparținător ataşat la acest prospect.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Nu sunt relevante.

**3. Cum să utilizaţi Ferriprox**

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteţi sigur. Cantitatea de Ferriprox pe care trebuie să o luaţi depinde de greutatea dumneavoastră. Doza uzuală este de 25 mg/kg, de 3 ori pe zi, pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza zilnică totală nu trebuie să depăşească 100 mg/kg. Luaţi prima doză dimineaţa. Luaţi a doua doză după amiază. Luaţi a treia doză seara. Ferriprox poate fi luat cu sau fără alimente; cu toate acestea, este posibil să vă amintiţi mai uşor să luaţi Ferriprox dacă îl luaţi în timpul mesei.

**Dacă utilizaţi mai mult decât trebuie din Ferriprox**

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu Ferriprox. Dacă aţi luat în mod accidental o doză mai mare decât cea prescrisă, trebuie să contactaţi medicul dumneavoastră.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Ferriprox**

Ferriprox va acţiona cu eficacitate maximă dacă nu veţi uita să luaţi nicio doză. În cazul în care uitaţi să luaţi o doză, luaţi-o imediat ce vă aduceţi aminte, iar doza următoare luaţi-o conform programului stabilit. În cazul în care uitaţi să administraţi mai multe doze, nu administraţi o doză dublă pentru a compensa dozele uitate, pur şi simplu continuaţi să le luaţi conform programului stabilit. Nu modificaţi dozajul zilnic fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cea mai gravă reacţie adversă dată de Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe din sânge (neutrofile). Această stare, denumită şi neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Scăderea numărului de globule albe din sânge se poate asocia cu o infecţie gravă, care poate pune viaţa în pericol. Raportaţi imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecţie, cum ar fi: febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

**Reacţii adverse foarte frecvente** (pot să afecteze mai mult de 1 din 10 persoane):

* durere abdominală
* greaţă
* vărsături
* urină de culoare roșie-brună

Dacă aveţi greaţă sau vărsături, poate fi util să luaţi Ferriprox împreună cu alimente. Modificarea culorii urinei este o reacţie adversă foarte frecventă, ea nefiind dăunătoare.

**Reacţii adverse frecvente** (pot să afecteze până la 1din 10 persoane):

* scăderea numărului de globule albe sanguine (agranulocitoză şi neutropenie)
* dureri de cap
* diaree
* creşterea valorilor enzimelor hepatice
* oboseală
* creşterea poftei de mâncare

**Cu frecvenţă necunoscută** (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

* reacţii alergice inclusiv erupţie trecătoare pe piele sau urticarie

Reacţiile de tipul articulaţiilor dureroase şi tumefiate variază de la durere uşoară în una sau mai multe articulaţii la invaliditate gravă. În majoritatea cazurilor, durerea a dispărut pe măsură ce pacienţii au continuat să ia Ferriprox.

S-au raportat tulburări neurologice (precum tremur, tulburări de mers, vedere dublă, contracţii musculare involuntare, probleme de coordonare a mişcării) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar, timp de câţiva ani, o doză mai mare decât dublul dozei maxime recomandate de 100 mg/kg şi zi, însă acestea au fost observate la copii și la doze standard de deferipronă. Copiii și-au revenit din aceste simptome după întreruperea tratamentului cu Ferriprox.

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct prin intermediul sistemului naţional de raportare, aşa cum este menţionat în [Anexa V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Ferriprox**

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

Nu utilizaţi acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă şi cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra flaconul închis ermetic pentru a fi ferit de umiditate. A se utiliza în 50 zile de la prima deschidere.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul pachetului şi alte informaţii**

**Ce conţine Ferriprox**

Substanţa activă este deferiprona. Fiecare comprimat de 1000 mg conţine deferipronă 1000 mg.

Celelalte ingrediente sunt: *Nucleu:* Metilceluloză, Crospovidonă, stearat de magneziu. *Film:* Hipromeloză, Hidroxipropil celuloză, macrogol, dioxid de titan

**Cum arată Ferriprox şi conţinutul ambalajului**

Comprimate de Ferriprox 1000 mg au o formă asemănătoare unei capsule, de culoare albă până la aproape albă, inscripţionate cu logo „APO” şi „1000” pe o parte şi simple pe cealaltă parte. Comprimatul are şanţ de divizare şi poate fi divizat în două părţi egale. Ferriprox este ambalat în flacoane de 50 de comprimate.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă şi fabricantul**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

Deţinătorul autorizaţiei de fabricaţie:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Olanda

Pentru orice informaţii despre acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **България**  Chiesi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 29201205 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | |
| **Česká republika**  Aurovitas, spol. s r.o.  Tel: +00420 234 705 700 | **Magyarország**  Chiesi Hungary Kft.  Tel.: + 36-1-429 1060 | |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 | |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | |
| **Ελλάδα**  DEMO ABEE  Τηλ: + 30 210 8161802 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 934948000 | **Polska**  Chiesi Poland Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 620 1421 | |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 | |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Slovenija**  Chiesi Slovenija d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 | |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Κύπρος**  The Star Medicines Importers Co. Ltd.  Τηλ: + 357 25 371056 | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **United Kingdom**  Chiesi Ltd  Tel: + 44 (0)161 488 5555 | |

**Acest prospect a fost revizuit în .**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente http://www.ema.europa.eu.

**CARD DE AVERTIZARE PENTRU PACIENT/APARȚINĂTOR**

|  |  |
| --- | --- |
| ((Copertă faţă))  **Note importante privind siguranţa pentru pacienţii cărora li se administrează Ferriprox (deferipronă)**  Medicul care prescrie:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Număr de telefon:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | ((Copertă spate))  **PENTRU FEMEI CU POTENŢIAL FERTIL**  Nu luaţi Ferriprox dacă sunteţi gravidă sau dacă încercaţi să rămâneţi gravidă. Dacă este administrat în timpul sarcinii, Ferriprox poate afecta grav fătul dumneavoastră.  Trebuie să utilizaţi metode eficiente de contracepţie în timpul administrării de Ferriprox. Întrebaţi medicul dumneavoastră care metodă este cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Dacă rămâneţi gravidă în timp ce luaţi Ferriprox, întrernow upeţi imediat administrarea medicamentului şi anunţaţi-vă medicul. Nu utilizaţi Ferriprox în timpul alăptării. |
| ((Interior 1))  **MONITORIZAREA NUMĂRULUI DE LEUCOCITE CU FERRIPROX**  Există o mică posibilitate să dezvoltaţi agranulocitoză (un număr foarte scăzut de leucocite) în timpul administrării de Ferriprox, ceea ce poate duce la o infecţie gravă. Chiar dacă agranulocitoza afectează numai 1 până la 2 utilizatori din 100, este important să faceţi în mod regulat teste pentru monitorizarea sângelui. | ((Interior 2))  Asiguraţi-vă că respectaţi următoarele:  1. Monitorizarea sângelui trebuie făcută săptămânal în primul an de tratament cu Ferriprox, și ulterior cu frecvența recomandată de medicul dumneavoastră.  2. Dacă prezentați orice simptome de infecție, precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale, solicitați imediat sfatul medicului. Numărul dumneavoastră de globule albe din sânge trebuie verificat într-un interval de 24 de ore, pentru a se vedea dacă aveți cumva agranulocitoză. |