**PRILOGA I**

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

**1. IME ZDRAVILA**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 500 mg deferiprona.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

Ena tableta vsebuje 1000 mg deferiprona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobele, filmsko obložene tablete v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zareza »500«, druga stran je gladka. Tableta ima razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

Bele do sivobele, filmsko obložene tablete v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zareza »1000«, druga stran je gladka. Tableta ima razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Monoterapija z zdravilom Ferriprox je indicirana za zdravljenje preobremenjenosti z železom pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

Zdravilo Ferriprox je v kombinaciji z drugim kelatorjem (glejte poglavje 4.4) indicirano pri bolnikih s talasemijo major, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem železa neučinkovita, ali kadar preprečevanje ali zdravljenje življenjsko nevarnih posledic preobremenitve z železom (predvsem srčne preobremenitve) opravičuje hiter ali intenziven popravek (glejte poglavje 4.2).

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z deferipronom naj uvede in nadzira zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s talasemijo.

Odmerjanje

Deferipron se najpogosteje predpisuje v odmerku 25 mg/kg telesne mase, peroralno, trikrat na dan, največji skupni dnevni odmerek je 75 mg/kg telesne mase. Odmerek na kilogram telesne mase naj se izračuna do najbližje polovice tablete natančno. Priporočljive odmerke za telesne mase na vsakih 10 kg najdete v spodnjih preglednicah.

Za doseganje odmerka 75 mg/kg/dan glede na telesno maso bolnika uporabite število tablet po naslednjih preglednicah. Navedeni so primeri telesnih mas s koraki po 10 kg.

***Preglednica odmerkov za filmsko obložene tablete Ferriprox 500 mg***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Telesna masa**  **(kg)** | **Skupni dnevni odmerek**  **(mg)** | **Odmerek**  **(mg/trikrat/dan)** | **Število tablet**  **(trikrat/dan)** |
| 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 |

***Preglednica odmerkov za filmsko obložene tablete Ferriprox 1000 mg***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Telesna masa**  **(kg)** | **Skupni dnevni odmerek**  **(mg)** | **Število 1000** **mg tablet\*** | | |
| **Zjutraj** | **Opoldne** | **Zvečer** |
| 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 |

\*število tablet zaokroženo na najbližjo polovico tablete

Skupni dnevni odmerek nad 100 mg/kg telesne mase ni priporočen zaradi možnega zvečanega tveganja za neželene učinke (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

*Prilagoditev odmerka*

Na učinkovitost zdravila Ferriprox pri zmanjševanju količine železa v telesu neposredno vplivata odmerek in stopnja presežne količine železa. Po pričetku terapije z zdravilom Ferriprox je priporočljivo koncentracijo serumskega feritina ali drugih pokazateljev količine železa v telesu meriti na vsake dva do tri mesece, da se lahko določi dolgotrajno učinkovitost zdravljenja s kelacijo pri nadzorovanju količine železa v telesu. Odmerek naj se prilagodi odzivu posameznika in terapevtskim ciljem (vzdrževanje ali zmanjševanje prekomerne količine železa v telesu). Če raven feritina v serumu pade pod 500 µg/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

*Prilagoditve odmerka pri uporabi z drugimi kelatorji železa*

Pri bolnikih, pri katerih je monoterapija neprimerna, se zdravilo Ferriprox lahko uporablja z deferoksaminom v standardnem odmerku (75 mg/kg/dan), vendar ne sme preseči 100 mg/kg/dan.

V primeru srčnega popuščanja zaradi železa je treba terapiji z deferoksaminom dodati zdravilo Ferriprox 75–100 mg/kg/dan. Preučiti je treba informacije o deferoksaminu.

Sočasna uporaba kelatorjev železa ni priporočljiva pri bolnikih, pri katerih je vrednost feritina v serumu padla pod 500 µg/l, saj obstaja nevarnost prekomerne odstranitve železa.

*Pediatrična populacija*

Podatki o uporabi deferiprona pri otrocih med 6 in 10 leti so omejeni, pri otrocih, mlajših od 6 let, pa podatkov o uporabi deferiprona ni.

*Ledvična okvara*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

*Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

**4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

- Anamneza ponavljajočih se epizod nevtropenije

- Anamneza agranulocitoze

- Nosečnost (glejte poglavje 4.6)

- Dojenje (glejte poglavje 4.6)

- Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.5).

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Nevtropenija/agranulocitoza

**Dokazano je, da deferipron povzroča nevtropenijo, tudi agranulocitozo (glejte poglavje 4.8 »Opis izbranih neželenih učinkov«). V prvem letu zdravljenja je treba pri bolniku tedensko spremljati absolutno število nevtrofilcev (ANC). Pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Ferriprox v prvem letu prekinjeno zaradi zmanjšanja števila nevtrofilcev, je dovoljeno pogostnost spremljanja ANC po enem letu zdravljenja z deferipronom podaljšati na bolnikov interval za transfuzijo krvi (vsake 2–4 tedne).**

Prehod s tedenskega spremljanja ANC na interval za transfuzijo po 12 mesecih zdravljenja z

zdravilom Ferriprox je treba pretehtati za vsakega posameznega bolnika glede na zdravnikovo oceno

bolnikovega razumevanja ukrepov za zmanjšanje tveganj, ki so potrebni med zdravljenjem (glejte

poglavje 4.4 spodaj).

V kliničnih preskušanjih se je tedensko spremljanje števila nevtrofilcev izkazalo za učinkovito pri odkrivanju primerov nevtropenije in agranulocitoze. Agranulocitoza in nevtropenija navadno izzvenita po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ferriprox, so pa poročali o smrtnih primerih agranulocitoze. Če se pri bolniku, ki jemlje deferipron, razvije okužba, je treba zdravljenje prekiniti in takoj preveriti ANC. Število nevtrofilcev je treba nato spremljati pogosteje.

**Bolniki morajo vedeti, da morajo svojega zdravnika obvestiti o vsakršnih simptomih, ki kažejo na okužbo (kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali simptomi, podobni gripi). Če se pri bolniku pojavi okužba, takoj prekinite zdravljenje z deferipronom.**

Predlagan postopek obravnave primerov nevtropenije je opisan spodaj. Priporočamo, da se ta postopek izpelje, preden se pri katerem koli bolniku uvede zdravljenje z deferipronom.

Če ima bolnik nevtropenijo, zdravljenja z deferipronom ne smemo začeti. Nevarnost agranulocitoze in nevtropenije je višja, če je osnovno ANC manjše od 1,5 x 109/l.

Za dogodke nevtropenije (ANC < 1,5x109/l in > 0,5x109/l)

Bolnika opozorite na takojšnje prenehanje jemanje deferiprona in vseh drugih zdravil, ki bi lahko povzročila nevtropenijo. Bolniku svetujte, naj omeji stike z ljudmi in tako zmanjša tveganje za okužbo. Nemudoma po diagnozi nevtropenije izvedite preiskavo kompletne krvne slike s številom levkocitov, korigiranim za nukleirane eritrocite, številom nevtrofilcev in trombocitov. Te preiskave ponavljajte vsak dan. Priporočljivo je, da se po okrevanju od nevtropenije opravljajo tedenske preiskave kompletne krvne slike, števila levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov tri tedne zaporedoma. S tem se zagotovi, da bolnik popolnoma okreva. Če se hkrati z nevtropenijo pojavijo kakršnikoli znaki okužbe, je treba odvzeti kužnine za kulturo, opraviti primerne diagnostične postopke ter vpeljati primerno zdravljenje.

Za agranulocitozo (ANC < 0,5x109/l)

Upoštevajte zgornja navodila in dajajte ustrezno zdravljenje, kot so npr. kolonije granulocitov stimulirajoči faktorji. Zdravljenje pričnite na dan odkritja dogodka, nato pa ga dajajte dnevno, dokler se stanje ne popravi. Zagotovite izolacijo bolnika in bolnika hospitalizirajte, če je to klinično indicirano.

O ponovni uporabi zdravila je na voljo malo podatkov. Zato se v primeru nevtropenije ponovna uporaba ne priporoča. V primeru agranulocitoze je ponovna uporaba kontraindicirana.

Karcinogenost/mutagenost

Glede na rezultate genotoksičnosti se ne izključuje možnosti karcinogenega delovanja deferiprona (glejte poglavje 5.3).

Plazemske koncentracije Zn2+

Priporočljivo je spremljanje plazemske koncentracije Zn2+ in tudi dopolnjevanje v primeru pomanjkanja.

Bolniki, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem

Ni podatkov o uporabi deferiprona pri bolnikih, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem. Deferipron je povezan z nevtropenijo in agranulocitozo, zato se zdravljenja ne sme uvesti pri bolnikih ki imajo prizadet imunski sistem, razen če potencialne koristi prevladajo nad tveganji.

Bolniki z motnjami v delovanju jeter oziroma ledvic in fibrozo jeter

O uporabi deferiprona pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo jetrno okvaro podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.2).Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo okvarjenim delovanjem jeter je potrebna previdnost. Pri teh populacijah bolnikov je treba med zdravljenjem z deferipronom spremljati delovanje ledvic in jeter. Če se vrednost serumske alanin-aminotransferaze (ALT) neprekinjeno zvišuje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

Pri bolnikih s talasemijo je dokazana povezava med fibrozo jeter in prekomerno količino železa v telesu in/ali hepatitisom C. Posebno pozorno je potrebno preveriti, da je keliranje železa pri bolnikih s hepatitisom C optimalno. Pri teh bolnikih je priporočljivo pazljivo histološko nadzorovanje jeter.

Sprememba barve urina

Bolnike je potrebno poučiti o možnosti, da lahko njihov urin postane rdečkastorjavo obarvan zaradi izločanja kompleksa železo-deferipron.

Nevrološke motnje

Nevrološke motnje so opazili pri otrocih, ki so jih nekaj let zdravili z več kot 2,5-kratnim najvišjim priporočenim odmerkom, opazili pa so jih tudi pri standardnih odmerkih deferiprona. Predpisovalci zdravila se morajo zavedati, da uporaba odmerkov, večjih od 100 mg/kg/dan, ni priporočljiva. Če se pojavijo nevrološke motnje, je treba prenehati z uporabo deferiprona (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Sočasna uporaba z drugimi kelatorji železa

Za sočasno zdravljenje se je treba odločati na podlagi vsakega posameznega primera. Odziv bolnika na zdravljenje je treba periodično ocenjevati in pozorno spremljati pojav neželenih učinkov. Pri sočasnem zdravljenju z deferipronom in deferoksaminom so poročali o smrtnih žrtvah in življenjsko nevarnih situacijah, ki jih povzročajo agranulocitoze. Sočasno zdravljenje z deferoksaminom ni priporočljivo, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem ustrezna ali če feritin v serumu pade pod 500 µg/l. O sočasni uporabi zdravila Ferriprox in deferasiroksa so na voljo le omejeni podatki, zato je potrebna previdnost pri odločanju o uvedbi takega zdravljenja.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.3).

Ker pa se deferipron veže na kovinske katione, obstaja možnost interakcij med deferipronom in zdravili s trivalentnimi kationi, kot so antacidi, ki vsebujejo aluminijeve spojine. Zato ni priporočljivo sočasno jemanje antacidov, ki vsebujejo aluminijeve spojine, in deferiprona.

Varnost sočasne uporabe deferiprona in vitamina C ni preučena. Na podlagi poročil o možni interakciji med deferoksaminom in vitaminom C se svetuje dodatna previdnost pri sočasnem dajanju deferiprona in vitamina C.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi deferiprona pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja deferiprona (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo zaradi klastogenih in teratogenih lastnosti zdravila. Svetovati jim je treba uporabo ustrezne kontracepcije in takojšnje prenehanje uporabe deferiprona, če zanosijo ali načrtujejo zanositev (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se deferipron izloča v materino mleko. Na živalih ni bilo izvedenih prenatalnih in postnatalnih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja. Deferiprona ne smejo jemati doječe matere. Če je zdravljenje neizogibno, je treba prenehati z dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Učinki na plodnost ali zgodnji razvoj ploda pri živalih niso bile zabeležene (glejte poglavje 5.3).

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Podatek ni potreben.

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogosteje omenjeni stranski učinki med terapijo pri kliničnem testiranju z deferipronom pri več kot 10 % vseh pacientov so bili slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in kromaturija. Najhujši stranski učinek pri kliničnih testiranjih z deferipronom je bila agranulocitoza, določena z absolutno količino nevtrofilcev manjšo od 0,5 x 109/l, do katere je prišlo pri približno 1% pacientov. Manj hude epizode nevtropenije so bile opažene pri približno 5 % pacientov.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Pogostost neželenih učinkov: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **KLASIFIKACIJA PO ORGANSKIH SISTEMIH** | **ZELO POGOSTI (≥** **1/10)** | **POGOSTI (≥** **1/100 DO <** **1/10)** | **NEZNANA POGOSTOST** |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |  | nevtropenija  agranulocitoza |  |
| Bolezni imunskega sistema |  |  | preobčutljivostne reakcije |
| Presnovne in prehranske motnje |  | povečan apetit |  |
| Bolezni živčevja |  | glavobol |  |
| Bolezni prebavil | navzea  abdominalna bolečina  bruhanje | diarea |  |
| Bolezni kože in podkožja |  |  | izpuščaj  koprivnica |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |  | bolečine v sklepih |  |
| Bolezni sečil | kromaturija |  |  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije |  | utrujenost |  |
| Preiskave |  | povišane vrednosti jetrnih encimov |  |

Opis izbranih neželenih učinkov

Najresnejši neželen učinek zdravljenja v kliničnem preskušanju deferiprona je bila agranulocitoza (vrednost nevtrofilcev < 0,5 x 109/l) s pojavnostjo 1,1 % (0,6 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let zdravljenja) (glejte poglavje 4.4). Združeni podatki iz kliničnih študij, pridobljeni pri bolnikih s sistemsko preobremenitvijo z železom kažejo, da se je 63 % primerov agranulocitoze pojavilo v prvih šestih mesecih zdravljenja, 74 % v prvem letu in 26 % po enem letu zdravljenja. Mediana časa do pojava prve epizode agranulocitoze je bila 190 dni (v razponu od 22 dni do 17,6 let), mediana trajanja v kliničnih preskušanjih pa je bila 10 dni. Smrtni izid so opazili pri 8,3 % epizod agranulocitoze iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja, o katerih so poročali.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, je bila opažena tudi driska, večinoma blaga in prehodnega značaja. Učinki na prebavila so pogostejši na začetku zdravljenja z deferipronom in v večini primerov izzvenijo v nekaj tednih, ne da bi prekinili zdravljenje. Pri nekaterih bolnikih je koristno zmanjšati odmerek deferiprona in ga nato zopet zvišati na predhodni odmerek. Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, so poročali tudi o artropatijah, ki so variirale od blage bolečine v enem ali več sklepih do resnega artritisa z izcedkom in znatno omejeno gibljivostjo. Blage artropatije so na splošno prehodne.

Povečana količina serumskih encimov v jetrih je bila opažena pri nekaterih pacientih, ki jemljejo deferipron. Pri večini teh bolnikov je bilo povečanje asimptomatsko in prehodno. Vrednosti so se vrnile na osnovno raven brez prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja odmerka deferiprona (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih je prišlo do napredovanja fibroze, povezane s povečanjem obremenitve z železom ali s hepatitisom C.

Pri manjšem številu bolnikov so pri jemanju deferiprona ugotovili nizke plazemske vrednosti cinka. Vrednosti so se normalizirale s peroralnim dopolnjevanjem cinka.

Nevrološke motnje (kot so cerebelarni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena psihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5-kratni največji priporočen odmerek 100 mg/kg/dan. V obdobju trženja zdravila so pri otrocih, ki so prejemali standardne odmerke deferiprona, poročali o epizodah hipotonije, nestabilnosti, nezmožnosti za hojo in hipertonije z nezmožnostjo gibanja udov. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Varnostni profil sočasnega zdravljenja (deferiprona in deferoksamina), ki so ga opazili v kliničnih preskušanjih, pri izkušnjah v času trženja zdravila ali v objavljeni literaturi, se je skladal s tistim, ki je značilen za monoterapijo.

Podatki iz združenih varnostnih podatkov iz kliničnih preskušanj (1343 bolnikov-let izpostavljenosti monoterapiji s Ferriproxom in 244 bolnikov-let izpostavljenosti Ferriproxu in deferoksaminu) so pokazali statistično značilne razlike (p<0,05) v pojavnosti neželenih učinkov glede na organske sisteme, in sicer za »srčne bolezni«, »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil«. Pojavnost »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil« je bila nižja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo, medtem ko je bila pojavnost »srčnih bolezni« višja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo. Višja stopnja »srčnih bolezni«, o katerih so poročali med kombinirano terapijo, v primerjavi z monoterapijo, je verjetno posledica večje pojavnosti obstoječih srčnih bolezni pri bolnikih, ki so prejemali kombinirano terapijo. Pri bolnikih s kombiniranim zdravljenjem je potrebno skrbno spremljanje srčnih dogodkov (glejte poglavje 4.4).

Pojavnost neželenih učinkov pri 18 otrocih in 97 odraslih, zdravljenih s kombinirano terapijo, se med starostnima skupinama ni bistveno razlikovala, razen v pojavnosti artropatije (11,1 % pri otrocih v primerjavi z 0 % pri odraslih, p = 0,02). Ocena stopnje reakcij na 100 bolnikov-let izpostavljenosti je pokazala, da je le stopnja driske bistveno višja pri otrocih (11,1) kot pri odraslih (2,0, p = 0,01).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja. Nevrološke motnje (kot so cerebelarni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena pshihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5-kratni največji priporočen odmerek, 100 mg/kg/dan. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona.

V primeru prevelikega odmerjanja je potreben skrben klinični nadzor bolnika.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Kelirajzoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC02

Mehanizem delovanja

Učinkovina je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentatni ligand, ki železo veže v molarnem razmerju 3:1.

Farmakodinamski učinki

Klinične študije so pokazale, da je Ferriprox učinkovit pri spodbujanju izločanja železa in da lahko odmerek 25 mg/kg trikrat na dan prepreči naraščanje akumulacije železa (ocenjeno z merjenjem serumskega feritina) pri bolnikih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Podatki iz objavljene literature o raziskavah ravnovesja železa pri bolnikih s talasemijo major kažejo, da je uporaba zdravila Ferriprox sočasno z deferoksaminom (sočasna uporaba obeh kelatorjev v istem dnevu, bodisi hkrati bodisi zaporedoma; npr. Ferriprox podnevi in deferoksamin ponoči) spodbuja večje izločanje železa kot samo uporaba ene vrste zdravila. Odmerki zdravila Ferriprox v teh študijah so se gibali v razponu od 50 do 100 mg/kg/dan in odmerki deferoksamina od 40 do 60 mg/kg/dan. Vendar pa ni zanesljivo, da bo terapija s keliranjem zaščitila organe pred poškodbami, ki jih povzroča železo.

Klinična učinkovitost in varnost

V študijah LA16-0102, LA-01 in LA08-9701 so primerjali učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri nadziranju serumskega feritina pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Ferriprox in deferoksamin sta si bila enakovredna pri stabilizaciji ali zmanjševanju količine železa v telesu navkljub neprekinjeni transfuzijski aplikaciji železa pri teh pacientih (brez razlike v deležu pacientov z negativno tendenco pri serumskem feritinu med dvema obravnavanima skupinama pri analizi regresije; p > 0,05).

Tudi metoda magnetne resonance (MRI), T2\*, je bila uporabljena za določitev količine miokardnega železa. Zaradi presežne količine železa pride do izgube signala pri MRI T2\*, ki je odvisen od nasičenosti; na ta način povečana količina miokardnega železa zmanjša vrednosti MRI T2\*. Miokardne vrednosti MRI T2\*, ki znašajo manj kot 20 ms, kažejo, da gre za presežno količino železa v srcu. Povečanje MRI T2\* med zdravljenjem nakazuje, da se železo odstranjuje iz srca. Ugotovljena je bila pozitivna odvisnost med vrednostmi MRI T2\* in srčno funkcijo (izmerjeno z iztisnim deležem levega prekata (LVEF)).

V študiji LA16-0102 je bila primerjana učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine kardialnega železa in izboljševanju delovanja srca (izmerjeno z LVEF) pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Naključno so izbrali 61 pacientov s presežno količino kardialnega železa, ki so se prej zdravili z deferoksaminom, da so nadaljevali z deferoksaminom (povprečen odmerek 43 mg/kg/dan; N=31) ali pa prešli na Ferriprox (povprečen odmerek 92 mg/kg/dan; N = 29). V času dvanajstmesečne študije se je Ferriprox izkazal za učinkovitejšega od deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine železa v srcu. Prišlo je do izboljšanja v srčnem T2\* za več kot 3 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox v primerjavi s spremembo približno 1 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom. Hkrati se je LVEF povečal z osnovnega nivoja za 3,07 ± 3,58 absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala Ferriprox, in za 0,32 ± 3,38 absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala deferoksamin (razlika med skupinama; p = 0,003).

Študija LA12-9907 je primerjala obstoj, pojav in napredovanje srčne bolezni pri 129 pacientih z veliko talasemijo, ki so jih vsaj 4 leta zdravili z zdravilom Ferriprox (N = 54) ali deferoksaminom (N = 75). Srčne mejne vrednosti so določili z ehokardiogramom, elektrokardiogramom in po klasifikaciji organizacije New York Heart Association ter smrti zaradi srčne bolezni. Znatna razlika v deležu pacientov s kardialno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni bila opažena (13 % pri Ferriproxu proti 16 % pri deferoksaminu). Pri pacientih s srčno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni prišlo do poslabšanja srčnega statusa (p = 0,245), če so jih zdravili z deferipronom, v primerjavi s štirimi (33 %), ki so se zdravili z deferoksaminom. Do na novo ugotovljene srčne disfunkcije je prišlo pri 13 (20,6 %) pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom in pri 2 (4,3 %) pacientih, ki so jemali Ferriprox in niso imeli srčne bolezni pri prvem ocenjevanju (p = 0,013). V celoti je prišlo do poslabšanja srčne disfunkcije pri manj pacientih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox, kot pri tistih, ki so jih zdravili z deferoksaminom v obdobju od prvega do zadnjega merjenja (4 % proti 20 %, p = 0,007).

Podatki iz objavljene literature se ujemajo z rezultati študij Apotexa, kjer so ugotovili manj srčnih bolezni in/ali povečano stopnjo preživetja pri pacientih, ki so jemali Ferriprox namesto deferoksamina.

V randomiziranem, s placebom kontroliranem, dvojno slepim preskušanjem so ovrednotili učinek sočasnega zdravljenja z zdravilom Ferriprox in deferoksaminom pri bolnikih s talasemijo major, ki so pred tem prejeli standardno kelacijsko monoterapijo s podkožno injiciranim deferoksaminom, in so imeli blago do zmerno obremenitev srca z železom (miokardni T2 \* od 8 do 20 ms). Po randomizaciji je 32 bolnikov prejelo deferoksamin (34,9 mg/kg/dan, 5 dni/teden) in zdravilo Ferripox (75 mg/kg/dan), 33 bolnikov pa je prejelo monoterapijo z deferoksaminom (43,4 mg/kg/dan, 5 dni/teden). Po enem letu zdravljenja v študiji so pri bolnikih, ki so prejemali sočasno kelacijsko zdravljenje, izmerili bistveno večje zmanjšanje feritina (1574 µg/l do 598 µg/l s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 1379 µg/l do 1146 µg/l pri monoterapiji z deferoksaminom pa p<0,001), bistveno večje zmanjšanje miokardne preobremenitve z železom, ocenjeno s povečanjem MRI T2\* (11,7 ms do 17,7 ms s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 12,4 ms do 15,7 ms pri monoterapiji z deferoksaminom, p = 0,02) in bistveno večje zmanjšanje koncentracije železa v jetrih, kar bilo prav tako ocenjeno s povečanjem MRI T2\* (4,9 ms do 10,7 ms s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 4,2 ms do 5,0 ms pri monoterapiji z deferoksaminom, p <0,001).

V študiji LA37-1111 je bil ocenjevan učinek enkratnega terapevtskega (33 mg/kg) in supraterapevtskega (50 mg/kg) peroralnega odmerka deferiprona na trajanje intervala QT pri zdravih preiskovancih. Največja razlika med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) terapevtskega odmerka in placeba je bila 3,01 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 5,01 ms), med med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) supraterapevtskega odmerka in placeba pa 5,23 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 7,19 ms). Ugotovljeno je bilo, da zdravilo Ferriprox ne podaljšuje bistveno intervala QT.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absorpcija

Deferipron se hitro absorbira iz zgornjega dela prebavnega trakta. Najvišjo koncentracijo v serumu doseže 45 do 60 minut po enkratnem odmerku pri bolnikih, ki zdravilo vzamejo na tešče. Ta čas se pri bolnikih, ki so že jedli, lahko podaljša na 2 uri.

Po odmerku 25 mg/kg je bila najvišja vrednost koncentracije v serumu nižja pri bolnikih, ki so že jedli (85 μmol/l), kot pri bolnikih, ki so zdravilo vzeli na tešče (126 μmol/l); čeprav se absorpcija deferiprona ni zmanjšala, če je bolnik zdravilo vzel s hrano.

Presnova

Deferipron se v glavnem presnavlja v konjugiran glukuronid. Ta presnovek nima sposobnosti vezave železa zaradi inaktivacije 3-hidroksilne skupine deferiprona. Najvišje koncentracije glukuronida v serumu nastopijo 2 do 3 ure po dajanju deferiprona.

Izločanje

Pri ljudeh se deferipron v glavnem izloča preko ledvic. Kot kažejo poročila, se od 75 % do 90 % zaužitega odmerka pojavi v urinu v prvih 24 urah, in sicer v obliki prostega deferiprona, glukuronidnega presnovka in kompleksa železo-deferipron. Poročali so tudi o spremenljivi količini izločanja v blatu. Pri večini bolnikov je razpolovna doba izločanja 2 do 3 ure.

Ledvična okvara

Opravljeno je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja ledvic na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 4 skupine na podlagi ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (eGFR): zdravi prostovoljci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m2), blaga levična okvara (eGFR 60‑89 ml/min/1,73 m2), zmerna ledvična okvara (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m2) in huda ledvična okvara (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m2). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-*O*-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma Cmax in AUC.

Ne glede na stopnjo ledvične okvare je bil odmerek zdravila Ferriprox v večini izločen z urinom v prvih 24 urah v obliki deferipron-3-*O-*glukuronida. Pri sistemski izpostavljenosti deferipronu pomembnega učinka ledvične okvare niso opazili. Sistemska izpostavljenost neaktivnemu 3-*O-*glukuronidu je naraščala z zmanjševanjem eGFR. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditev režima odmerjanja zdravila Ferriprox ni potrebna. Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

Jetrna okvara

Opravljeno je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja jeter na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 3 skupine na podlagi rezultata po razvrstitvi Child-Pugh: zdravi prostovoljci, blaga jetrna okvara (razred A: 5–6 točk) in zmerna jetrna okvara (razred B: 7– 9 točk). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-*O*-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma Cmax in AUC. Vrednost AUC deferiprona pri različnih skupinah se ni razlikovala, vrednost Cmax pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro pa je bila zmanjšana za 20 % primerjavi z zdravimi prostovoljci. V primerjavi preskušancev z blago ali zmerno okvaro z zdravimi prostovoljci je bila vrednost AUC deferipron-3-*O-*glukuronida zmanjšana za 10 % in vrednost Cmax za 20 %. Pri enem bolniku z zmerno jetrno okvaro so opazili resen neželeni dogodek akutne poškodbe jeter in ledvic. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev režima odmerjanja zdravila Ferriprox ni potrebna.

Vpliva hude jetrne okvare na farmakokinetiko deferiprona in deferiprona 3‑*O-*glukuronida niso ovrednotili. Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinične študije so bile izvedene na živalih, in sicer na miših, podganah, kuncih, psih in opicah.

Najpogostejši odkriti pojavi pri živalih, neobremenjenih z železom, pri odmerku 100 mg/kg/dan in več, so bili hematološki učinki, kot npr. hipoceličnost kostnega mozga, znižano število levkocitov, eritrocitov in/ali trombocitov v periferni krvi.

Pri odmerkih 100 mg/kg/dan in več so pri živalih, neobremenjenih z železom, zabeležili atrofije timusa, limfatičnih tkiv in mod ter hipertrofijo nadledvičnih žlez.

Študije o karcinogenem delovanju deferiprona pri živalih niso bile izvedene. Genotoksični potencial deferiprona je bil ocenjen v nizu preskusov *in* *vitro* ter *in vivo*. Pri deferipronu se niso pokazale neposredne mutagene lastnosti; pokazale pa so se klastogene lastnosti pri *in vitro* testih in pri živalih.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri brejih podganah in kuncih, ki niso bili obremenjeni z železom, je bil deferipron teratogen in embriotoksičen že pri odmerkih 25 mg/kg/dan. Na podganah, ženskega in moškega spola, ki niso bile obremenjene z železom in so prejemale deferipron peroralno v odmerkih do 75 mg/kg dvakrat dnevno 28 dni (samci) ali 2 tedna (samice) pred parjenjem, in do terminacije (samci) ali skozi zgodnjo gestacijo (samice), učinka na plodnost ali zgodnji razvoj ploda ni bilo zaznati. Pri samicah je pri vseh odmerkih učinek na estrogenski ciklus zamaknil čas parjenja.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja v prenatalnem in postnatalnem obdobja pri živalih niso bile izvedene.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

*Jedro tablete*

mikrokristalna celuloza

magnezijev stearat

koloiden silicijev dioksid

*Obloga*

hipromeloza

makrogol

titanov dioksid

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

*Jedro tablete*

metilceluloza USP A15LV

krospovidon

magnezijev stearat

*Obloga*

hipromeloza 2910 USP/EP

hidroksipropilceluloza

makrogol

titanov dioksid

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

**6.3 Rok uporabnosti**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

5 let

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

4 leta

Po odprtju porabite v 50 dneh.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte trdno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki so opremljene z otrokom varno zaporko iz polipropilena.

Pakiranje po 100 tablet.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki so opremljene z otrokom varno zaporko iz polipropilena in vsebujejo sušilo.

Pakiranje po 50 tablet.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

EU/1/99/108/004

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum odobritve: 25. avgust 1999

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenje za promet: 21. september 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

**1. IME ZDRAVILA**

Ferriprox 100 mg/ml peroralna raztopina

**2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg deferiprona (25 g deferiprona v 250 ml in 50 g deferiprona v 500 ml).

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml peroralne raztopine vsebuje 0,4 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

**3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

peroralna raztopina

Prozorna, rdečeoranžna tekočina.

**4. KLINIČNI PODATKI**

**4.1 Terapevtske indikacije**

Monoterapija z zdravilom Ferriprox je indicirana za zdravljenje preobremenjenosti z železom pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

Zdravilo Ferriprox je v kombinaciji z drugim kelatorjem (glejte poglavje 4.4) indicirano pri bolnikih s talasemijo major, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem železa neučinkovita, ali kadar preprečevanje ali zdravljenje življenjsko nevarnih posledic preobremenitve z železom (predvsem srčne preobremenitve) opravičuje hiter ali intenziven popravek (glejte poglavje 4.2).

**4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z deferipronom naj uvede in nadzira zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s talasemijo.

Odmerjanje

Deferipron se običajno jemlje po 25 mg/kg telesne mase peroralno trikrat dnevno, celotni dnevni odmerek pa znaša 75 mg/kg telesne mase. Odmerek na kilogram telesne mase je treba izračunati na 2,5 ml. Priporočljive odmerke za telesne mase na vsakih 10 kg najdete v spodnji preglednici.

*Preglednica odmerkov*

Za odmerek približno 75 mg/kg/dan uporabite količino peroralne raztopine, priporočene v naslednji preglednici za telesno maso bolnika. Navedeni so primeri telesnih mas s koraki po 10 kg.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Telesna masa**  **(kg)** | **Skupni dnevni odmerek**  **(mg)** | **Odmerek**  **(mg, trikrat/dan)** | **ml peroralne raztopine (trikrat/dan)** |
| 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 |

Skupni dnevni odmerek nad 100 mg/kg telesne mase ni priporočen zaradi možnega zvečanega tveganja za neželene učinke (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

*Prilagoditev odmerka*

Na učinkovitost zdravila Ferriprox pri zmanjševanju količine železa v telesu neposredno vplivata odmerek in stopnja presežne količine železa. Po pričetku terapije z zdravilom Ferriprox je priporočljivo koncentracijo serumskega feritina ali drugih pokazateljev količine železa v telesu meriti na vsake dva do tri mesece, da se lahko določi dolgotrajno učinkovitost zdravljenja s kelacijo pri nadzorovanju količine železa v telesu. Odmerek naj se prilagodi odzivu posameznika in terapevtskim ciljem (vzdrževanje ali zmanjševanje prekomerne količine železa v telesu). Če raven feritina v serumu pade pod 500 µg/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

*Prilagoditve odmerka pri uporabi z drugimi kelatorji železa*

Pri bolnikih, pri katerih je monoterapija neprimerna, se zdravilo Ferriprox lahko uporablja z deferoksaminom v standardnem odmerku (75 mg/kg/dan), vendar ne sme preseči 100 mg/kg/dan.

V primeru srčnega popuščanja zaradi železa je treba terapiji z deferoksaminom dodati zdravilo Ferriprox 75–100 mg/kg/dan. Preučiti je treba informacije o deferoksaminu.

Sočasna uporaba kelatorjev železa ni priporočljiva pri bolnikih, pri katerih je vrednost feritina v serumu padla pod 500 µg/l, saj obstaja nevarnost prekomerne odstranitve železa.

*Pediatrična populacija*

Podatki o uporabi deferiprona pri otrocih med 6 in 10 leti so omejeni, pri otrocih, mlajših od 6 let, pa podatkov o uporabi deferiprona ni.

*Ledvična okvara*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

*Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

**4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

- Anamneza ponavljajočih se epizod nevtropenije

- Anamneza agranulocitoze

- Nosečnost (glejte poglavje 4.6)

- Dojenje (glejte poglavje 4.6)

- Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.5).

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Nevtropenija/agranulocitoza

**Dokazano je, da deferipron povzroča nevtropenijo, tudi agranulocitozo (glejte poglavje 4.8 »Opis izbranih neželenih učinkov«). V prvem letu zdravljenja je treba pri bolniku tedensko spremljati absolutno število nevtrofilcev (ANC). Pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Ferriprox v prvem letu prekinjeno zaradi zmanjšanja števila nevtrofilcev, je dovoljeno pogostnost spremljanja ANC po enem letu zdravljenja z deferipronom podaljšati na bolnikov interval za transfuzijo krvi (vsake 2–4 tedne).**

Prehod s tedenskega spremljanja ANC na interval za transfuzijo po 12 mesecih zdravljenja z

zdravilom Ferriprox je treba pretehtati za vsakega posameznega bolnika glede na zdravnikovo oceno

bolnikovega razumevanja ukrepov za zmanjšanje tveganj, ki so potrebni med zdravljenjem (glejte

poglavje 4.4 spodaj).

V kliničnih preskušanjih se je tedensko spremljanje števila nevtrofilcev izkazalo za učinkovito pri odkrivanju primerov nevtropenije in agranulocitoze. Agranulocitoza in nevtropenija navadno izzvenita po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ferriprox, so pa poročali o smrtnih primerih agranulocitoze. Če se pri bolniku, ki jemlje deferipron, razvije okužba, je treba zdravljenje prekiniti in takoj preveriti ANC. Število nevtrofilcev je treba nato spremljati pogosteje.

**Bolniki morajo vedeti, da morajo svojega zdravnika obvestiti o vsakršnih simptomih, ki kažejo na okužbo (kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali simptomi, podobni gripi). Če se pri bolniku pojavi okužba, takoj prekinite zdravljenje z deferipronom.**

Predlagan postopek obravnave primerov nevtropenije je opisan spodaj. Priporočamo, da se ta postopek izpelje, preden se pri katerem koli bolniku uvede zdravljenje z deferipronom.

Če ima bolnik nevtropenijo, zdravljenja z deferipronom ne smemo začeti. Nevarnost agranulocitoze in nevtropenije je višja, če je osnovno ANC manjše od 1,5 x 109/l.

Za dogodke nevtropenije (ANC < 1,5x109/l in > 0,5x109/l)

Bolnika opozorite na takojšnje prenehanje jemanje deferiprona in vseh drugih zdravil, ki bi lahko povzročila nevtropenijo. Bolniku svetujte, naj omeji stike z ljudmi in tako zmanjša tveganje za okužbo. Nemudoma po diagnozi nevtropenije izvedite preiskavo kompletne krvne slike s številom levkocitov, korigiranim za nukleirane eritrocite, številom nevtrofilcev in trombocitov. Te preiskave ponavljajte vsak dan. Priporočljivo je, da se po okrevanju od nevtropenije opravljajo tedenske preiskave kompletne krvne slike, števila levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov tri tedne zaporedoma. S tem se zagotovi, da bolnik popolnoma okreva. Če se hkrati z nevtropenijo pojavijo kakršnikoli znaki okužbe, je treba odvzeti kužnine za kulturo, opraviti primerne diagnostične postopke ter vpeljati primerno zdravljenje.

Za agranulocitozo (ANC < 0,5x109/l)

Upoštevajte zgornja navodila in dajajte ustrezno zdravljenje, kot so npr. kolonije granulocitov stimulirajoči faktorji. Zdravljenje pričnite na dan odkritja dogodka, nato pa ga dajajte dnevno, dokler se stanje ne popravi. Zagotovite izolacijo bolnika in bolnika hospitalizirajte, če je to klinično indicirano.

O ponovni uporabi zdravila je na voljo malo podatkov. Zato se v primeru nevtropenije ponovna uporaba ne priporoča. V primeru agranulocitoze je ponovna uporaba kontraindicirana.

Karcinogenost/mutagenost

Glede na rezultate genotoksičnosti se ne izključuje možnosti karcinogenega delovanja deferiprona (glejte poglavje 5.3).

Plazemske koncentracije Zn2+

Priporočljivo je spremljanje plazemske koncentracije Zn2+ in tudi dopolnjevanje v primeru pomanjkanja.

Bolniki, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem

Ni podatkov o uporabi deferiprona pri bolnikih, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem. Deferipron je povezan z nevtropenijo in agranulocitozo, zato se zdravljenja ne sme uvesti pri bolnikih ki imajo prizadet imunski sistem, razen če potencialne koristi prevladajo nad tveganji.

Bolniki z motnjami v delovanju jeter oziroma ledvic in fibrozo jeter

O uporabi deferiprona pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo jetrno okvaro podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.2).Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo okvarjenim delovanjem jeter je potrebna previdnost. Pri teh populacijah bolnikov je treba med zdravljenjem z deferipronom spremljati delovanje ledvic in jeter. Če se vrednost serumske alanin-aminotransferaze (ALT) neprekinjeno zvišuje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

Pri bolnikih s talasemijo je dokazana povezava med fibrozo jeter in prekomerno količino železa v telesu in/ali hepatitisom C. Posebno pozorno je potrebno preveriti, da je keliranje železa pri bolnikih s hepatitisom C optimalno. Pri teh bolnikih je priporočljivo pazljivo histološko nadzorovanje jeter.

Sprememba barve urina

Bolnike je potrebno poučiti o možnosti, da lahko njihov urin postane rdečkastorjavo obarvan zaradi izločanja kompleksa železo-deferipron.

Nevrološke motnje

Nevrološke motnje so opazili pri otrocih, ki so jih nekaj let zdravili z več kot 2,5-kratnim najvišjim priporočenim odmerkom, opazili pa so jih tudi pri standardnih odmerkih deferiprona. Predpisovalci zdravila se morajo zavedati, da uporaba odmerkov, večjih od 100 mg/kg/dan, ni priporočljiva. Če se pojavijo nevrološke motnje, je treba prenehati z uporabo deferiprona (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Sočasna uporaba z drugimi kelatorji železa

Za sočasno zdravljenje se je treba odločati na podlagi vsakega posameznega primera. Odziv bolnika na zdravljenje je treba periodično ocenjevati in pozorno spremljati pojav neželenih učinkov. Pri sočasnem zdravljenju z deferipronom in deferoksaminom so poročali o smrtnih žrtvah in življenjsko nevarnih situacijah, ki jih povzročajo agranulocitoze. Sočasno zdravljenje z deferoksaminom ni priporočljivo, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem ustrezna ali če feritin v serumu pade pod 500 µg/l. O sočasni uporabi zdravila Ferriprox in deferasiroksa so na voljo le omejeni podatki, zato je potrebna previdnost pri odločanju o uvedbi takega zdravljenja.

Pomožne snovi

Peroralna raztopina Ferriprox vsebuje sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

**4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.3).

Ker pa se deferipron veže na kovinske katione, obstaja možnost interakcij med deferipronom in zdravili s trivalentnimi kationi, kot so antacidi, ki vsebujejo aluminijeve spojine. Zato ni priporočljivo sočasno jemanje antacidov,ki vsebujejo aluminijeve spojine in deferiprona.

Varnost sočasne uporabe deferiprona in vitamina C ni preučena. Na podlagi poročil o možni interakciji med deferoksaminom in vitaminom C se svetuje dodatna previdnost pri sočasnem dajanju deferiprona in vitamina C.

**4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi deferiprona pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja deferiprona (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijozaradi klastogenih in teratogenih lastnosti zdravila. Svetovati jim je treba uporabo ustrezne kontracepcije in takojšnje prenehanje uporabe deferiprona, če zanosijo ali načrtujejo zanositev (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se deferipron izloča v materino mleko. Na živalih ni bilo izvedenih prenatalnih in postnatalnih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja. Deferiprona ne smejo jemati doječe matere. Če je zdravljenje neizogibno, je treba prenehati z dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Učinki na plodnost ali zgodnji razvoj ploda pri živalih niso bile zabeležene (glejte poglavje 5.3).

**4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Podatek ni potreben.

**4.8 Neželeni učinki**

Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogosteje omenjeni stranski učinki med terapijo pri kliničnem testiranju z deferipronom pri več kot 10 % vseh pacientov so bili slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in kromaturija. Najhujši stranski učinek pri kliničnih testiranjih z deferipronom je bila agranulocitoza, določena z absolutno količino nevtrofilcev manjšo od 0,5 x 109/l, do katere je prišlo pri približno 1 % pacientov. Manj hude epizode nevtropenije so bile opažene pri približno 5 % pacientov.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Pogostost neželenih učinkov: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **KLASIFIKACIJA PO ORGANSKIH SISTEMIH** | **ZELO POGOSTI (≥** **1/10)** | **POGOSTI (≥** **1/100 DO <** **1/10)** | **NEZNANA POGOSTOST** |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema |  | nevtropenija  agranulocitoza |  |
| Bolezni imunskega sistema |  |  | preobčutljivostne reakcije |
| Presnovne in prehranske motnje |  | povečan apetit |  |
| Bolezni živčevja |  | glavobol |  |
| Bolezni prebavil | navzea  abdominalna bolečina  bruhanje | Diareja |  |
| Bolezni kože in podkožja |  |  | izpuščaj  koprivnica |
| Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva |  | bolečine v sklepih |  |
| Bolezni sečil | kromaturija |  |  |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije |  | utrujenost |  |
| Preiskave |  | povišane vrednosti jetrnih encimov |  |

Opis izbranih neželenih učinkov

Najresnejši neželen učinek zdravljenja v kliničnem preskušanju deferiprona je bila agranulocitoza (vrednost nevtrofilcev < 0,5 x 109/l) s pojavnostjo 1,1 % (0,6 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let zdravljenja) (glejte poglavje 4.4). Združeni podatki iz kliničnih študij, pridobljeni pri bolnikih s sistemsko preobremenitvijo z železom kažejo, da se je 63 % primerov agranulocitoze pojavilo v prvih šestih mesecih zdravljenja, 74 % v prvem letu in 26 % po enem letu zdravljenja. Mediana časa do pojava prve epizode agranulocitoze je bila 190 dni (v razponu od 22 dni do 17,6 let), mediana trajanja v kliničnih preskušanjih pa je bila 10 dni. Smrtni izid so opazili pri 8,3 % epizod agranulocitoze iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja, o katerih so poročali.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, je bila opažena tudi driska, večinoma blaga in prehodnega značaja. Učinki na prebavila so pogostejši na začetku zdravljenja z deferipronom in v večini primerov izzvenijo v nekaj tednih, ne da bi prekinili zdravljenje. Pri nekaterih bolnikih je koristno zmanjšati odmerek deferiprona in ga nato zopet zvišati na predhodni odmerek. Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, so poročali tudi o artropatijah, ki so variirale od blage bolečine v enem ali več sklepih do resnega artritisa z izcedkom in znatno omejeno gibljivostjo. Blage artropatije so na splošno prehodne.

Povečana količina serumskih encimov v jetrih je bila opažena pri nekaterih pacientih, ki jemljejo deferipron. Pri večini teh bolnikov je bilo povečanje asimptomatsko in prehodno. Vrednosti so se vrnile na osnovno raven brez prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja odmerka deferiprona (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih je prišlo do napredovanja fibroze, povezane s povečanjem obremenitve z železom ali s hepatitisom C.

Pri manjšem številu bolnikov so pri jemanju deferiprona ugotovili nizke plazemske vrednosti cinka. Vrednosti so se normalizirale s peroralnim dopolnjevanjem cinka.

Nevrološke motnje (kot so cerebelarni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena psihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5-kratni največji priporočen odmerek 100 mg/kg/dan. V obdobju trženja zdravila so pri otrocih, ki so prejemali standardne odmerke deferiprona, poročali o epizodah hipotonije, nestabilnosti, nezmožnosti za hojo in hipertonije z nezmožnostjo gibanja udov. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Varnostni profil sočasnega zdravljenja (deferiprona in deferoksamina), ki so ga opazili v kliničnih preskušanjih, pri izkušnjah v času trženja zdravila ali v objavljeni literaturi, se je skladal s tistim, ki je značilen za monoterapijo.

Podatki iz združenih varnostnih podatkov iz kliničnih preskušanj (1343 bolnikov-let izpostavljenosti monoterapiji s Ferriproxom in 244 bolnikov-let izpostavljenosti Ferriproxu in deferoksaminu) so pokazali statistično značilne razlike (p<0,05) v pojavnosti neželenih učinkov glede na organske sisteme, in sicer za »srčne bolezni«, »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil«. Pojavnost »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil« je bila nižja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo, medtem ko je bila pojavnost »srčnih bolezni« višja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo. Višja stopnja »srčnih bolezni«, o katerih so poročali med kombinirano terapijo, v primerjavi z monoterapijo, je verjetno posledica večje pojavnosti obstoječih srčnih bolezni pri bolnikih, ki so prejemali kombinirano terapijo. Pri bolnikih s kombiniranim zdravljenjem je potrebno skrbno spremljanje srčnih dogodkov (glejte poglavje 4.4).

Pojavnost neželenih učinkov pri 18 otrocih in 97 odraslih, zdravljenih s kombinirano terapijo, se med starostnima skupinama ni bistveno razlikovala, razen v pojavnosti artropatije (11,1 % pri otrocih v primerjavi z 0 % pri odraslih, p = 0,02). Ocena stopnje reakcij na 100 bolnikov-let izpostavljenosti je pokazala, da je le stopnja driske bistveno višja pri otrocih (11,1) kot pri odraslih (2,0, p = 0,01).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja. Nevrološke motnje (kot so cerebelarni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena pshihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5 kratni največji priporočen odmerek, 100 mg/kg/dan. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona.

V primeru prevelikega odmerjanja je potreben skrben klinični nadzor bolnika.

**5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

**5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Kelirajoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC02

Mehanizem delovanja

Učinkovina je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentatni ligand, ki železo veže v molarnem razmerju 3:1.

Farmakodinamski učinki

Klinične študije so pokazale, da je Ferriprox učinkovit pri spodbujanju izločanja železa in da lahko odmerek 25 mg/kg trikrat na dan prepreči naraščanje akumulacije železa (ocenjeno z merjenjem serumskega feritina) pri bolnikih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Podatki iz objavljene literature o raziskavah ravnovesja železa pri bolnikih s talasemijo major kažejo, da je uporaba zdravila Ferriprox sočasno z deferoksaminom (sočasna uporaba obeh kelatorjev v istem dnevu, bodisi hkrati bodisi zaporedoma; npr. Ferriprox podnevi in deferoksamin ponoči) spodbuja večje izločanje železa kot samo uporaba ene vrste zdravila. Odmerki zdravila Ferriprox v teh študijah so se gibali v razponu od 50 do 100 mg/kg/dan in odmerki deferoksamina od 40 do 60 mg/kg/dan. Vendar pa ni zanesljivo, da bo terapija s keliranjem zaščitila organe pred poškodbami, ki jih povzroča železo.

Klinična učinkovitost in varnost

V študijah LA16-0102, LA-01 in LA08-9701 so primerjali učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri nadziranju serumskega feritina pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Ferriprox in deferoksamin sta si bila enakovredna pri stabilizaciji ali zmanjševanju količine železa v telesu navkljub neprekinjeni transfuzijski aplikaciji železa pri teh pacientih (brez razlike v deležu pacientov z negativno tendenco pri serumskem feritinu med dvema obravnavanima skupinama pri analizi regresije; p > 0,05).

Tudi metoda magnetne resonance (MRI), T2\*, je bila uporabljena za določitev količine miokardnega železa. Zaradi presežne količine železa pride do izgube signala pri MRI T2\*, ki je odvisen od nasičenosti; na ta način povečana količina miokardnega železa zmanjša vrednosti MRI T2\*. Miokardne vrednosti MRI T2\*, ki znašajo manj kot 20 ms, kažejo, da gre za presežno količino železa v srcu. Povečanje MRI T2\* med zdravljenjem nakazuje, da se železo odstranjuje iz srca. Ugotovljena je bila pozitivna odvisnost med vrednostmi MRI T2\* in srčno funkcijo (izmerjeno z iztisnim deležem levega prekata (LVEF)).

V študiji LA16-0102 je bila primerjana učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine kardialnega železa in izboljševanju delovanja srca (izmerjeno z LVEF) pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Naključno so izbrali 61 pacientov s presežno količino kardialnega železa, ki so se prej zdravili z deferoksaminom, da so nadaljevali z deferoksaminom (povprečen odmerek 43 mg/kg/dan; N = 31) ali pa prešli na Ferriprox (povprečen odmerek 92 mg/kg/dan; N = 29). V času dvanajstmesečne študije se je Ferriprox izkazal za učinkovitejšega od deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine železa v srcu. Prišlo je do izboljšanja v srčnem T2\* za več kot 3 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox v primerjavi s spremembo približno 1 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom. Hkrati se je LVEF povečal z osnovnega nivoja za 3,07 ± 3,58 absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala Ferriprox, in za 0,32 ± 3,38 absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala deferoksamin (razlika med skupinama; p = 0,003).

Študija LA12-9907 je primerjala obstoj, pojav in napredovanje srčne bolezni pri 129 pacientih z veliko talasemijo, ki so jih vsaj 4 leta zdravili z zdravilom Ferriprox (N = 54) ali deferoksaminom (N = 75). Srčne mejne vrednosti so določili z ehokardiogramom, elektrokardiogramom in po klasifikaciji organizacije New York Heart Association ter smrti zaradi srčne bolezni. Znatna razlika v deležu pacientov s kardialno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni bila opažena (13% pri Ferriproxu proti 16 % pri deferoksaminu). Pri pacientih s srčno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni prišlo do poslabšanja srčnega statusa (p = 0,245), če so jih zdravili z deferipronom, v primerjavi s štirimi (33 %), ki so se zdravili z deferoksaminom. Do na novo ugotovljene srčne disfunkcije je prišlo pri 13 (20,6 %) pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom in pri 2 (4,3 %) pacientih, ki so jemali Ferriprox in niso imeli srčne bolezni pri prvem ocenjevanju (p = 0,013). V celoti je prišlo do poslabšanja srčne disfunkcije pri manj pacientih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox, kot pri tistih, ki so jih zdravili z deferoksaminom v obdobju od prvega do zadnjega merjenja (4 % proti 20 %, p = 0,007).

Podatki iz objavljene literature se ujemajo z rezultati študij Apotexa, kjer so ugotovili manj srčnih bolezni in/ali povečano stopnjo preživetja pri pacientih, ki so jemali Ferriprox namesto deferoksamina.

V randomiziranem, s placebom kontroliranem, dvojno slepim preskušanjem so ovrednotili učinek sočasnega zdravljenja z zdravilom Ferriprox in deferoksaminom pri bolnikih s talasemijo major, ki so pred tem prejeli standardno kelacijsko monoterapijo s podkožno injiciranim deferoksaminom, in so imeli blago do zmerno obremenitev srca z železom (miokardni T2 \* od 8 do 20 ms). Po randomizaciji je 32 bolnikov prejelo deferoksamin (34,9 mg/kg/dan, 5 dni/teden) in zdravilo Ferripox (75 mg/kg/dan), 33 bolnikov pa je prejelo monoterapijo z deferoksaminom (43,4 mg/kg/dan, 5 dni/teden). Po enem letu zdravljenja v študiji so pri bolnikih, ki so prejemali sočasno kelacijsko zdravljenje, izmerili bistveno večje zmanjšanje feritina (1574 µg/l do 598 µg/l s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 1379 µg/l do 1146 µg/l pri monoterapiji z deferoksaminom pa p<0,001), bistveno večje zmanjšanje miokardne preobremenitve z železom, ocenjeno s povečanjem MRI T2\* (11,7 ms do 17,7 ms s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 12,4 ms do 15,7 ms pri monoterapiji z deferoksaminom, p = 0,02) in bistveno večje zmanjšanje koncentracije železa v jetrih, kar bilo prav tako ocenjeno s povečanjem MRI T2\* (4,9 ms do 10,7 ms s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 4,2 ms do 5,0 ms pri monoterapiji z deferoksaminom, p <0,001).

V študiji LA37-1111 je bil ocenjevan učinek enkratnega terapevtskega (33 mg/kg) in supraterapevtskega (50 mg/kg) peroralnega odmerka deferiprona na trajanje intervala QT pri zdravih preiskovancih. Največja razlika med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) terapevtskega odmerka in placeba je bila 3,01 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 5,01 ms), med med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) supraterapevtskega odmerka in placeba pa 5,23 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 7,19 ms). Ugotovljeno je bilo, da zdravilo Ferriprox ne podaljšuje bistveno intervala QT.

**5.2 Farmakokinetične lastnosti**

Absorpcija

Deferipron se hitro absorbira iz zgornjega dela prebavnega trakta. Najvišjo koncentracijo v serumu doseže 45 do 60 minut po enkratnem odmerku pri bolnikih, ki zdravilo vzamejo na tešče. Ta čas se pri bolnikih, ki so že jedli, lahko podaljša na 2 uri.

Po odmerku 25 mg/kg je bila najvišja vrednost koncentracije v serumu nižja pri bolnikih, ki so že jedli (85 μmol/l), kot pri bolnikih, ki so zdravilo vzeli na tešče (126 μmol/l); čeprav se absorpcija deferiprona ni zmanjšala, če je bolnik zdravilo vzel s hrano.

Presnova

Deferipron se v glavnem presnavlja v konjugiran glukuronid. Ta presnovek nima sposobnosti vezave železa zaradi inaktivacije 3-hidroksilne skupine deferiprona. Najvišje koncentracije glukuronida v serumu nastopijo 2 do 3 ure po dajanju deferiprona.

Izločanje

Pri ljudeh se deferipron v glavnem izloča preko ledvic. Kot kažejo poročila, se od 75 % do 90 % zaužitega odmerka pojavi v urinu v prvih 24 urah, in sicer v obliki prostega deferiprona, glukuronidnega presnovka in kompleksa železo-deferipron. Poročali so tudi o spremenljivi količini izločanja v blatu. Pri večini bolnikov je razpolovna doba izločanja 2 do 3 ure.

Ledvična okvara

Opravljeno je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja ledvic na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 4 skupine na podlagi ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (eGFR): zdravi prostovoljci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m2), blaga levična okvara (eGFR 60‑89 ml/min/1,73 m2), zmerna ledvična okvara (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m2) in huda ledvična okvara (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m2). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-*O*-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma Cmax in AUC.

Ne glede na stopnjo ledvične okvare je bil odmerek zdravila Ferriprox v večini izločen z urinom v prvih 24 urah v obliki deferipron-3-*O-*glukuronida. Pri sistemski izpostavljenosti deferipronu pomembnega učinka ledvične okvare niso opazili. Sistemska izpostavljenost neaktivnemu 3-*O-*glukuronidu je naraščala z zmanjševanjem eGFR. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditev režima odmerjanja zdravila Ferriprox ni potrebna. Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

Jetrna okvara

Opravljeno je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja jeter na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 3 skupine na podlagi rezultata po razvrstitvi Child-Pugh: zdravi prostovoljci, blaga jetrna okvara (razred A: 5–6 točk) in zmerna jetrna okvara (razred B: 7– 9 točk). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-*O*-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma Cmax in AUC. Vrednost AUC deferiprona pri različnih skupinah se ni razlikovala, vrednost Cmax pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro pa je bila zmanjšana za 20 % primerjavi z zdravimi prostovoljci. V primerjavi preskušancev z blago ali zmerno okvaro z zdravimi prostovoljci je bila vrednost AUC deferipron-3-*O-*glukuronida zmanjšana za 10 % in vrednost Cmax za 20 %. Pri enem bolniku z zmerno jetrno okvaro so opazili resen neželeni dogodek akutne poškodbe jeter in ledvic. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev režima odmerjanja zdravila Ferriprox ni potrebna.

Vpliva hude jetrne okvare na farmakokinetiko deferiprona in deferiprona 3‑*O-*glukuronida niso ovrednotili. Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinične študije so bile izvedene na živalih, in sicer na miših, podganah, kuncih, psih in opicah.

Najpogostejši odkriti pojavi pri živalih, neobremenjenih z železom, pri odmerku 100 mg/kg/dan in več, so bili hematološki učinki, kot npr. hipoceličnost kostnega mozga, znižano število levkocitov, eritrocitov in/ali trombocitov v periferni krvi.

Pri odmerkih 100 mg/kg/dan in več so pri živalih, neobremenjenih z železom, zabeležili atrofije timusa, limfatičnih tkiv in mod ter hipertrofijo nadledvičnih žlez.

Študije o karcinogenem delovanju deferiprona pri živalih niso bile izvedene. Genotoksični potencial deferiprona je bil ocenjen v nizu preskusov *in* *vitro* ter *in vivo*. Pri deferipronu se niso pokazale neposredne mutagene lastnosti; pokazale pa so se klastogene lastnosti pri *in vitro* testih in pri živalih.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri brejih podganah in kuncih, ki niso bili obremenjeni z železom, je bil deferipron teratogen in embriotoksičen že pri odmerkih 25 mg/kg/dan. Na podganah, ženskega in moškega spola, ki niso bile obremenjene z železom in so prejemale deferipron peroralno v odmerkih do 75 mg/kg dvakrat dnevno 28 dni (samci) ali 2 tedna (samice) pred parjenjem, in do terminacije (samci) ali skozi zgodnjo gestacijo (samice), učinka na plodnost ali zgodnji razvoj ploda ni bilo zaznati. Pri samicah je pri vseh odmerkih učinek na estrogenski ciklus zamaknil čas parjenja.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja v prenatalnem in postnatalnem obdobja pri živalih niso bile izvedene.

**6. FARMACEVTSKI PODATKI**

**6.1 Seznam pomožnih snovi**

prečiščena voda

hidroksietilceluloza

glicerol (E422)

klorovodikova kislina, koncentrirana, za uravnavanje pH

umetna aroma češnje

olje poprove mete

sončno rumeno FCF (E110)

sukraloza (E955)

**6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna

**6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

Po odprtju porabite v 35 dneh.

**6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Rumenkastorjave polietilentereftalatne (PET) plastenke z zamaškom, ki otrokom onemogoča odpiranje (polipropilen), in merilno posodico (polipropilen).

V vsaki embalaži je ena plastenka po 250 ml ali 500 ml peroralne raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

**6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum odobritve: 25. avgust 1999

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenje za promet: 21. september 2009

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

**PRILOGA II**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

**B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

**C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

**D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nizozemska

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

* **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

* **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

• na zahtevo Evropske agencije za zdravila;

• ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

* **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet naj pri vsakem pakiranju priloži opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, katere besedilo je vključeno v navodilo za uporabo. Opozorilna kartica za bolnika/skrbnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

* za informiranje bolnikov o pomembnosti rednega spremljanja števila nevtrofilcev med zdravljenjem z deferipronom;
* za informiranje bolnikov o pomembnosti vsakršnih simptomov okužbe med jemanjem deferiprona;
* opozorilo za ženske v rodni dobi, da ne smejo zanositi, saj lahko deferipron resno škoduje nerojenemu otroku.

**PRILOGA III**

**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

A. OZNAČEVANJE

|  |
| --- |
| **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**  **PLASTENKA S 100 TABLETAMI** |

|  |
| --- |
| **1. IME ZDRAVILA** |

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

deferipron

|  |
| --- |
| **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN** |

Ena tableta vsebuje 500 mg deferiprona.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI** |

|  |
| --- |
| **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA** |

100 filmsko obloženih tablet

|  |
| --- |
| **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA** |

za peroralno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

|  |
| --- |
| **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK** |

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

|  |
| --- |
| **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA** |

|  |
| --- |
| **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE** |

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

|  |
| --- |
| **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI** |

|  |
| --- |
| **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** |

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

|  |
| --- |
| **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET** |

EU/1/99/108/001

|  |
| --- |
| **13. ŠTEVILKA SERIJE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA** |

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

|  |
| --- |
| **15. NAVODILA ZA UPORABO** |

|  |
| --- |
| **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI** |

Ferriprox 500 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**  **PLASTENKA Z 250 ML ALI S 500 ML PERORALNE RAZTOPINE** |

|  |
| --- |
| **1. IME ZDRAVILA** |

Ferriprox 100 mg/ml peroralna raztopina

deferipron

|  |
| --- |
| **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN** |

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg deferiprona (25 g deferiprona v 250 ml).

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg deferiprona (50 g deferiprona v 500 ml).

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI** |

Vsebuje sončno rumeno FCF (E110); dodatne informacije najdete v priloženih navodilih.

|  |
| --- |
| **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA** |

250 ml peroralne raztopine

500 ml peroralne raztopine

|  |
| --- |
| **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA** |

za peroralno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

|  |
| --- |
| **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK** |

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

|  |
| --- |
| **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA** |

|  |
| --- |
| **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA** |

EXP

Po odprtju porabite v 35 dneh.

|  |
| --- |
| **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE** |

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

|  |
| --- |
| **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI** |

|  |
| --- |
| **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** |

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

|  |
| --- |
| **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET** |

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

|  |
| --- |
| **13. ŠTEVILKA SERIJE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA** |

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

|  |
| --- |
| **15. NAVODILA ZA UPORABO** |

|  |
| --- |
| **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI** |

Ferriprox 100 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**  **PLASTENKA S 50 TABLETAMI** |

|  |
| --- |
| **1. IME ZDRAVILA** |

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

deferipron

|  |
| --- |
| **2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN** |

Ena tableta vsebuje 1000 mg deferiprona.

|  |
| --- |
| **3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI** |

|  |
| --- |
| **4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA** |

50 filmsko obloženih tablet

|  |
| --- |
| **5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA** |

za peroralno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

|  |
| --- |
| **6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK** |

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

|  |
| --- |
| **7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA** |

|  |
| --- |
| **8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA** |

EXP

Po odprtju porabite v 50 dneh.

|  |
| --- |
| **9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE** |

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte trdno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

|  |
| --- |
| **10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI** |

|  |
| --- |
| **11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM** |

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

|  |
| --- |
| **12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET** |

EU/1/99/108/004

|  |
| --- |
| **13. ŠTEVILKA SERIJE** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA** |

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

|  |
| --- |
| **15. NAVODILA ZA UPORABO** |

|  |
| --- |
| **16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI** |

Ferriprox 1000 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC

SN

NN

B. NAVODILO ZA UPORABO

**Navodilo za uporabo**

**Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete**

deferipron

**Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

1. Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
2. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
3. Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
4. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
5. Temu navodilu je priložena kartica, ki je namenjena bolniku/skrbniku kot opomnik. Kartico odstranite, izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo. To kartico pokažite zdravniku, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, kot je zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox

3. Kako jemati zdravilo Ferriprox

4. Možni neželeni učinki

5 Shranjevanje zdravila Ferriprox

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Ferriprox vsebuje učinkovino deferipron. Zdravilo Ferriprox je kelator železa – vrsta zdravila, ki iz telesa odstrani odvečno železo.

Zdravilo Ferriprox se uporablja za zdravljenje prenasičenosti z železom, ki jo povzročijo pogoste transfuzije krvi pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox**

**Ne jemljite zdravila Ferriprox**

1. če ste alergični na deferipron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
2. če ste kdaj imeli ponavljajoče se epizode nevtropenije (znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
3. če ste kdaj imeli agranulocitozo (zelo znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
4. če trenutno jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Ferriprox«);
5. če ste noseči ali dojite.

**Opozorila in varnostni ukrepi**

1. Najresnejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi ob jemanju zdravila Ferriprox, je zelo nizka koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi. Takšno stanje, znano kot tudi huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferriprox v kliničnih študijah. Bele krvničke pomagajo braniti pred okužbo, zato lahko zaradi nizke koncentracije nevtrofilcev tvegate resno in življenjsko nevarno okužbo. Zdravnik vam bo naročil, da morate med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox redno na krvne preiskave za spremljanje nevtropenije (za preverjanje števila belih krvnih celic), ki vam jih bodo opravili morda celo vsak teden. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, ki je priložena temu navodilu. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo.
2. Če ste HIV pozitivni ali če je delovanje vaših jeter ali ledvic hudo okvarjeno, vam bo zdravnik morda priporočil dodatne preiskave.

Zdravnik vas bo tudi napotil na preiskave, s katerimi bo nadzoroval obremenitev telesa z železom. Poleg tega vas bo morda napotil na biopsijo jeter.

**Druga zdravila in** zdravilo Ferriprox

Ne jemljite zdravil, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Ferriprox«). Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno z zdravilom Ferriprox ne jemljite antacidov na osnovi aluminija.

Pred jemanjem vitamina C ob zdravilu Ferriprox se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**Nosečnost in dojenje**

Zdravila ne jemljite, če ste noseči ali poskušate zanositi. To zdravilo lahko hudo poškoduje otroka. Med jemanjem zdravila Ferriprox morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri svojem zdravniku se pozanimajte, katera metoda je najboljša za vas. Če med jemanjem zdravila Ferriprox zanosite, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila in o tem obvestite zdravnika.

Ne jemljite zdravila Ferriprox, če dojite. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, priloženo temu navodilu.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Podatek ni potreben.

**3. Kako jemati zdravilo Ferriprox**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Količina zdravila Ferriprox, ki ga boste jemali, je odvisna od vaše telesne mase. Običajen odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupen dnevni odmerek 75 mg/kg. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 100 mg/kg. Prvi odmerek vzemite zjutraj, drugi odmerek opoldne, tretjega pa zvečer. Ferriprox lahko jemljete s hrano ali brez. Zdravilo Ferriprox se boste morda lažje spomnili vzeti, če ga boste jemali ob obrokih.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ferriprox, kot bi smeli**

Ni poročil o akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Ferriprox. Če ste po nesreči vzeli večji odmerek od predpisanega, obvestite svojega zdravnika.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Ferriprox**

Zdravilo Ferriprox bo najbolj učinkovito, če ne boste pozabili vzeti niti enega odmerka. Če pozabite na odmerek, ga vzemite takrat, ko se na to spomnite, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Če izpustite več kot en odmerek, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljene odmerke, ampak nadaljujte po običajnem razporedu. Dnevnih odmerkov ne spreminjajte, ne da bi se o tem najprej posvetovali s svojim zdravnikom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinek jemanja zdravila Ferriprox je zelo nizka koncentracija belih krvnih celic (nevtrofilcev). To stanje, znano kot huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferripox v kliničnih študijah. Nizko število belih krvnih celic je lahko povezano s hudo in potencialno življenjsko ogrožajočo okužbo. Če se pojavijo simptomi okužbe, kot so: zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- trebušne bolečine

- slabost

- bruhanje

- rdečkastorjav urin

Če se pri vas pojavita slabost ali bruhanje, bo morda pomagalo, če vzamete zdravilo Ferriprox skupaj s hrano. Sprememba barve urina se pogosto pojavi, vendar ni škodljiva.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka koncentracija belih krvničk (agranulocitoza in nevtropenija)

- glavobol

- driska

- povečanje jetrnih encimov

- utrujenost

- povečanje apetita

**Neznana pogostost** (pogostosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

* alergijske reakcije, vključno s kožnim izpuščajem in koprivnico

Bolečine in otekanje sklepov se lahko pojavijo v razponu od blagih bolečin v enem ali več sklepih do hudih bolečin, ki ovirajo gibljivost. V večini primerov so bolečine izginile, medtem ko so bolniki nadaljevali z jemanjem zdravila Ferriprox.

Pri otrocih, ki so prostovoljno nekaj let prejemali več kot dvakraten največji priporočeni odmerek 100 mg/kg/dan pa tudi pri otrocih, ki so prejemali standardni odmerek, so poročali o nevroloških motnjah (kot so tremor, motnje pri hoji, dvojni vid, neželeno krčenje mišic in težave s koordinacijo gibanja). Ti simptomi so se pri otrocih popravili po prekinitvi jemanja zdravila Ferriprox.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Ferriprox**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Ferriprox**

Učinkovina je deferipron. Vsaka 500 mg tableta vsebuje 500 mg deferiprona.

Druge sestavine so: *Jedro tablete:* mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat, koloiden silicijev dioksid. *Obloga:* hipromeloza, makrogol, titanov dioksid.

**Izgled zdravila Ferriprox in vsebina pakiranja**

Ferriprox 500 mg tablete so bele do sivobele filmsko obložene tablete, v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zareza »500«, druga stran je gladka. Tablete imajo zarezo, po kateri se lahko prepolovijo. Ferriprox je na voljo v plastenkah po 100 tablet.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvajalec:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 | |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

**Navodilo za uporabo**

**Ferriprox 100 mg/ml peroralna raztopina**

deferipron

**Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

1. Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
2. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
3. Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
4. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
5. Temu navodilu je priložena kartica, ki je namenjena bolniku/skrbniku kot opomnik. Kartico odstranite, izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo. To kartico pokažite zdravniku, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, kot je zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox

3. Kako jemati zdravilo Ferriprox

4. Možni neželeni učinki

5 Shranjevanje zdravila Ferriprox

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Ferriprox vsebuje učinkovino deferipron. Zdravilo Ferriprox je kelator železa – vrsta zdravila, ki iz telesa odstrani odvečno železo.

Zdravilo Ferriprox se uporablja za zdravljenje prenasičenosti z železom, ki jo povzročijo pogoste transfuzije krvi pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox**

**Ne jemljite zdravila Ferriprox**

1. če ste alergični na deferipron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
2. če ste kdaj imeli ponavljajoče se epizode nevtropenije (znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
3. če ste kdaj imeli agranulocitozo (zelo znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
4. če trenutno jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Ferriprox«);
5. če ste noseči ali dojite.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

1. Najresnejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi ob jemanju zdravila Ferriprox, je zelo nizka koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi. Takšno stanje, znano kot tudi huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferriprox v kliničnih študijah. Bele krvničke pomagajo braniti pred okužbo, zato lahko zaradi nizke koncentracije nevtrofilcev tvegate resno in življenjsko nevarno okužbo. Zdravnik vam bo naročil, da morate med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox redno na krvne preiskave za spremljanje nevtropenije (za preverjanje števila belih krvnih celic), ki vam jih bodo opravili morda celo vsak teden. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, ki je priložena temu navodilu. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo.
2. Če ste HIV pozitivni ali če je delovanje vaših jeter ali ledvic hudo okvarjeno, vam bo zdravnik morda priporočil dodatne preiskave.

Zdravnik vas bo tudi napotil na preiskave, s katerimi bo nadzoroval obremenitev telesa z železom. Poleg tega vas bo morda napotil na biopsijo jeter.

**Druga zdravila in zdravilo Ferriprox**

Ne jemljite zdravil, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Ferriprox«). Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno z zdravilom Ferriprox ne jemljite antacidov na osnovi aluminija.

Pred jemanjem vitamina C ob zdravilu Ferriprox se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**Nosečnost in dojenje**

Zdravila ne jemljite, če ste noseči ali poskušate zanositi. To zdravilo lahko hudo poškoduje otroka. Med jemanjem zdravila Ferriprox morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri svojem zdravniku se pozanimajte, katera metoda je najboljša za vas. Če med jemanjem zdravila Ferriprox zanosite, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila in o tem obvestite zdravnika.

Ne jemljite zdravila Ferriprox, če dojite. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, priloženo temu navodilu.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Podatek ni potreben.

**Peroralna raztopina zdravila Ferriprox vsebuje sončno rumeno FCF (E110)**

Sončno rumeno FCF (E110) je barvilo, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

**3. Kako jemati zdravilo Ferriprox**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Količina zdravila Ferriprox, ki ga boste jemali, je odvisna od vaše telesne mase. Običajen odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupen dnevni odmerek 75 mg/kg. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 100 mg/kg. Z merilno posodico izmerite količino, ki vam jo je predpisal zdravnik. Prvi odmerek vzemite zjutraj, drugi odmerek opoldne, tretjega pa zvečer. Ferriprox lahko jemljete s hrano ali brez. Zdravilo Ferriprox se boste morda lažje spomnili vzeti, če ga boste jemali ob obrokih.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ferriprox, kot bi smeli**

Ni poročil o akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Ferriprox. Če ste po nesreči vzeli večji odmerek od predpisanega, obvestite svojega zdravnika.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Ferriprox**

Zdravilo Ferriprox bo najbolj učinkovito, če ne boste pozabili vzeti niti enega odmerka. Če pozabite na odmerek, ga vzemite takrat, ko se na to spomnite, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Če izpustite več kot en odmerek, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljene odmerke, ampak nadaljujte po običajnem razporedu. Dnevnih odmerkov ne spreminjajte, ne da bi se o tem najprej posvetovali s svojim zdravnikom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinek jemanja zdravila Ferriprox je zelo nizka koncentracija belih krvnih celic (nevtrofilcev). To stanje, znano kot huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferripox v kliničnih študijah. Nizko število belih krvnih celic je lahko povezano s hudo in potencialno življenjsko ogrožajočo okužbo. Če se pojavijo simptomi okužbe, kot so: zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- trebušne bolečine

- slabost

- bruhanje

- rdečkastorjav urin

Če se pri vas pojavita slabost ali bruhanje, bo morda pomagalo, če vzamete zdravilo Ferriprox skupaj s hrano. Sprememba barve urina se pogosto pojavi, vendar ni škodljiva.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka koncentracija belih krvničk (agranulocitoza in nevtropenija)

- glavobol

- driska

- povečanje jetrnih encimov

- utrujenost

- povečanje apetita

**Neznana pogostost** (pogostosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

* alergijske reakcije, vključno s kožnim izpuščajem in koprivnico

Bolečine in otekanje sklepov se lahko pojavijo v razponu od blagih bolečin v enem ali več sklepih do hudih bolečin, ki ovirajo gibljivost. V večini primerov so bolečine izginile, medtem ko so bolniki nadaljevali z jemanjem zdravila Ferriprox.

Pri otrocih, ki so prostovoljno nekaj let prejemali več kot dvakraten največji priporočeni odmerek 100 mg/kg/dan pa tudi pri otrocih, ki so prejemali standardni odmerek, so poročali o nevroloških motnjah (kot so tremor, motnje pri hoji, dvojni vid, neželeno krčenje mišic in težave s koordinacijo gibanja). Ti simptomi so se pri otrocih popravili po prekinitvi jemanja zdravila Ferriprox.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Ferriprox**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli poleg oznake EXP.

Po odprtju porabite v 35 dneh. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Ferriprox**

Učinkovina je deferipron. Ena ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg deferiprona.

Pomožne snovi so: prečiščena voda; hidroksietilceluloza; glicerol (E422); klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH); umetna aroma češnje; olje poprove mete; oranžno FCF (E110); sukraloza (E955).

**Izgled zdravila Ferriprox in vsebina pakiranja**

Peroralna raztopina Ferriprox je prozorna, rdečeoranžna tekočina. Pakirana je v plastenkah po 250 ml ali 500 ml.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvajalec:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 | |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

**Navodilo za uporabo**

**Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete**

deferipron

**Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

1. Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
2. Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
3. Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
4. Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
5. Temu navodilu je priložena kartica, ki je namenjena bolniku/skrbniku kot opomnik. Kartico odstranite, izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo. To kartico pokažite zdravniku, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, kot je zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi.

**Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox

3. Kako jemati zdravilo Ferriprox

4. Možni neželeni učinki

5 Shranjevanje zdravila Ferriprox

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

**1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Ferriprox vsebuje učinkovino deferipron. Zdravilo Ferriprox je kelator železa – vrsta zdravila, ki iz telesa odstrani odvečno železo.

Zdravilo Ferriprox se uporablja za zdravljenje prenasičenosti z železom, ki jo povzročijo pogoste transfuzije krvi pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

**2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox**

**Ne jemljite zdravila Ferriprox**

1. če ste alergični na deferipron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
2. če ste kdaj imeli ponavljajoče se epizode nevtropenije (znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
3. če ste kdaj imeli agranulocitozo (zelo znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
4. če trenutno jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Ferriprox«);
5. če ste noseči ali dojite.

**Opozorila in previdnostni ukrepi**

1. Najresnejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi ob jemanju zdravila Ferriprox, je zelo nizka Najresnejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi ob jemanju zdravila Ferriprox, je zelo nizka koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi. Takšno stanje, znano kot tudi huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferriprox v kliničnih študijah. Bele krvničke pomagajo braniti pred okužbo, zato lahko zaradi nizke koncentracije nevtrofilcev tvegate resno in življenjsko nevarno okužbo. Zdravnik vam bo naročil, da morate med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox redno na krvne preiskave za spremljanje nevtropenije (za preverjanje števila belih krvnih celic), ki vam jih bodo opravili morda celo vsak teden. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, ki je priložena temu navodilu. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo.
2. Če ste HIV pozitivni ali če je delovanje vaših jeter ali ledvic hudo okvarjeno, vam bo zdravnik morda priporočil dodatne preiskave.

Zdravnik vas bo tudi napotil na preiskave, s katerimi bo nadzoroval obremenitev telesa z železom. Poleg tega vas bo morda napotil na biopsijo jeter.

**Druga zdravila in zdravilo Ferriprox**

Ne jemljite zdravil, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Ferriprox«). Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno z zdravilom Ferriprox ne jemljite antacidov na osnovi aluminija.

Pred jemanjem vitamina C ob zdravilu Ferriprox se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

**Nosečnost in dojenje**

Zdravila ne jemljite, če ste noseči ali poskušate zanositi. To zdravilo lahko hudo poškoduje otroka. Med jemanjem zdravila Ferriprox morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri svojem zdravniku se pozanimajte, katera metoda je najboljša za vas. Če med jemanjem zdravila Ferriprox zanosite, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila in o tem obvestite zdravnika.

Ne jemljite zdravila Ferriprox, če dojite. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, priloženo temu navodilu.

**Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Podatek ni potreben.

**3. Kako jemati zdravilo Ferriprox**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Količina zdravila Ferriprox, ki ga boste jemali, je odvisna od vaše telesne mase. Običajen odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupen dnevni odmerek 75 mg/kg. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 100 mg/kg. Prvi odmerek vzemite zjutraj, drugi odmerek opoldne, tretjega pa zvečer. Ferriprox lahko jemljete s hrano ali brez. Zdravilo Ferriprox se boste morda lažje spomnili vzeti, če ga boste jemali ob obrokih.

**Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ferriprox, kot bi smeli**

Ni poročil o akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Ferriprox. Če ste po nesreči vzeli večji odmerek od predpisanega, obvestite svojega zdravnika.

**Če ste pozabili vzeti zdravilo Ferriprox**

Zdravilo Ferriprox bo najbolj učinkovito, če ne boste pozabili vzeti niti enega odmerka. Če pozabite na odmerek, ga vzemite takrat, ko se na to spomnite, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Če izpustite več kot en odmerek, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljene odmerke, ampak nadaljujte po običajnem razporedu. Dnevnih odmerkov ne spreminjajte, ne da bi se o tem najprej posvetovali s svojim zdravnikom.

**4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinek jemanja zdravila Ferriprox je zelo nizka koncentracija belih krvnih celic (nevtrofilcev). To stanje, znano kot huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferripox v kliničnih študijah. Nizko število belih krvnih celic je lahko povezano s hudo in potencialno življenjsko ogrožajočo okužbo. Če se pojavijo simptomi okužbe, kot so: zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- trebušne bolečine

- slabost

- bruhanje

- rdečkastorjav urin

Če se pri vas pojavita slabost ali bruhanje, bo morda pomagalo, če vzamete zdravilo Ferriprox skupaj s hrano. Sprememba barve urina se pogosto pojavi, vendar ni škodljiva.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka koncentracija belih krvničk (agranulocitoza in nevtropenija)

- glavobol

- driska

- povečanje jetrnih encimov

- utrujenost

- povečanje apetita

**Neznana pogostost** (pogostosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

* alergijske reakcije, vključno s kožnim izpuščajem in koprivnico

Bolečine in otekanje sklepov se lahko pojavijo v razponu od blagih bolečin v enem ali več sklepih do hudih bolečin, ki ovirajo gibljivost. V večini primerov so bolečine izginile, medtem ko so bolniki nadaljevali z jemanjem zdravila Ferriprox.

Pri otrocih, ki so prostovoljno nekaj let prejemali več kot dvakraten največji priporočeni odmerek 100 mg/kg/dan pa tudi pri otrocih, ki so prejemali standardni odmerek, so poročali o nevroloških motnjah (kot so tremor, motnje pri hoji, dvojni vid, neželeno krčenje mišic in težave s koordinacijo gibanja). Ti simptomi so se pri otrocih popravili po prekinitvi jemanja zdravila Ferriprox.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Ferriprox**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Steklenička naj bo trdno zaprta, da je vsebina zaščitena pred vlago. Po odprtju porabite v 50 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

**6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

**Kaj vsebuje zdravilo Ferriprox**

Učinkovina je deferipron. Vsaka 1000 mg tableta vsebuje 1000 mg deferiprona.

Druge sestavine so: *Jedro tablete:* metilceluloza, krospovidon, magnezijev stearat. *Obloga:* hipromeloza, hidroksipropilceluloza, makrogol, titanov dioksid.

**Izgled zdravila Ferriprox in vsebina pakiranja**

Ferriprox 1000 mg tablete so bele do sivobele filmsko obložene tablete, v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zareza »1000«, druga stran je gladka. Tablete imajo zarezo, po kateri se lahko prepolovijo. Ferriprox je pakiran v plastenkah po 50 tablet.

**Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvajalec:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 | |

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

**OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA/SKRBNIKA**

|  |  |
| --- | --- |
| ((naslovna stran))  **Pomembna opozorila glede varnosti bolnikov, ki jemljejo zdravilo Ferriprox (deferipron)**  Zdravnik, ki je predpisal zdravilo:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Tel. št.:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | ((zadnja stran))  **ZA ŽENSKE V RODNI DOBI**  Zdravila Ferriprox ne jemljite, če ste noseči ali poskušate zanositi. Jemanje zdravila med nosečnostjo lahko resno škoduje nerojenemu otroku.  Med jemanjem tega zdravila morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri zdravniku se pozanimajte, katera metoda je za vas najprimernejša. Če med jemanjem zdravila Ferriprox zanosite, ga takoj prenehajte jemati in obvestite zdravnika. Če dojite, zdravila ne smete jemati. |
| ((1. notranja stran))  **SPREMLJANJE ŠTEVILA BELIH KRVNIČK MED JEMANJEM ZDRAVILA FERRIPROX**  Obstaja majhna možnost, da med jemanjem zdravila Ferriprox pride do agranulocitoze (zelo nizko število belih krvničk), ki lahko vodi do resne okužbe. Čeprav se agranulocitoza pojavi le pri 1 do 2 od 100 bolnikov, je zelo pomembno, da redno opravljate krvne teste. | ((2. notranja stran))  Poskrbite za naslednje:  1. Prvo leto zdravljenja z zdravilom Ferriprox redno hodite na preiskave za spremljanje krvne slike, nato pa tako pogosto, kot vam priporoči zdravnik.  2. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo. |