

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter
Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 500 mg deferipron.

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter
Varje tablett innehåller 1000 mg deferipron.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter
Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter märkta med "APO" och "500" på ena sidan, den andra är blank. Tabletten har en brytskåra. Tabletten kan delas i lika stora delar.

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter
Vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter märkta med "APO" och "1000" på ena sidan, den andra är blank. Tabletten har en brytskåra. Tabletten kan delas i lika stora delar.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ferriprox som monoterapi är indicerad för behandling av järnöverskott hos patienter med thalassaemia major då gångse terapi med kelatkomplexbildare är kontraindicerad eller otillräcklig.

Ferriprox i kombination med en annan kelatkomplexbildare (se avsnitt 4.4) är indicerad hos patienter med thalassaemia major då monoterapi med järnkelatkomplexbildare är ineffektiv, eller då prevention eller behandling av livshotande följder av järnöverskott (huvudsakligen överbelastning av hjärtat) motiverar snabb eller intensiv korrigerande (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Deferipronbehandling bör påbörjas och handhas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med talassemi.

Dosering

Deferipron ges normalt i dosen 25 mg/kg kroppsvikt, oralt, tre gånger dagligen för att erhålla en total dagsdos på 75 mg/kg kroppsvikt. Doseringen per kilogram kroppsvikt ska beräknas till närmaste halva tablett. Se tabellerna nedan för rekommenderade doser per kroppsvikt, i steg om 10 kg.

För att nå en dos på cirka 75 mg/kg/dag ska det antal tabletter användas som ordineras i följande tabeller som baseras på patientens kroppsvikt. Exempelvikter i steg om 10 kg visas.

Dostabell för Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter

| Kroppsvikt (kg) | Total dagsdos (mg) | Dos (mg, tre gånger/dag) | Antal tabletter (tre gånger/dag) |
|------------------------|---------------------------|---------------------------------|---|
| 20 | 1 500 | 500 | 1,0 |
| 30 | 2 250 | 750 | 1,5 |
| 40 | 3 000 | 1 000 | 2,0 |
| 50 | 3 750 | 1 250 | 2,5 |
| 60 | 4 500 | 1 500 | 3,0 |
| 70 | 5 250 | 1 750 | 3,5 |
| 80 | 6 000 | 2 000 | 4,0 |
| 90 | 6 750 | 2 250 | 4,5 |

Dostabell för Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter

| Kroppsvikt (kg) | Total dagsdos (mg) | Antal 1000 mg-tabletter* | | |
|------------------------|---------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------|
| | | Morgon | Mitt på dagen | Kväll |
| 20 | 1 500 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| 30 | 2 250 | 1,0 | 0,5 | 1,0 |
| 40 | 3 000 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| 50 | 3 750 | 1,5 | 1,0 | 1,5 |
| 60 | 4 500 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| 70 | 5 250 | 2,0 | 1,5 | 2,0 |
| 80 | 6 000 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| 90 | 6 750 | 2,5 | 2,0 | 2,5 |

*antal tabletter avrundat till närmaste halva tablett

En total daglig dos över 100 mg/kg kroppsvikt rekommenderas inte på grund av den eventuellt ökade risken för biverkningar (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

Dosjustering

Den effekt Ferriprox har för att minska kroppens järninnehåll påverkas direkt av dosen och nivån på järnöverskottet. När en Ferriprox-behandling har påbörjats rekommenderas att serumkoncentrationen av ferritin, eller andra indikatorer på järninnehåll i kroppen, övervakas varannan till var tredje månad i syfte att bedöma hur effektivt keleringsbehandlingen påverkar kontrollen av kroppens järninnehåll. Justeringar av dosen bör anpassas till den enskilda patientens svar och målen med behandlingen (bibehållet eller minskat järninnehåll i kroppen). Avbrott av behandlingen med deferipron bör övervägas om ferritinkoncentrationen i serum sjunker under 500 µg/l.

Dosjustering vid användning med andra järnkelatkomplexbildare

Hos patienter för vilka monoterapi är otillräcklig kan Ferriprox användas med deferoxamin vid standarddos (75 mg/kg/dag), men bör inte överskrida 100 mg/kg/dag.

Vid järninducerad hjärtsvikt bör Ferriprox vid 75-100 mg/kg/dag adderas till deferoxaminoterapi. Produktinformationen om deferoxamin bör konsulteras.

Samtidig användning av järnkelatkomplexbildare rekommenderas inte för patienter vars s-ferritinvärde sjunker under 500 µg/l på grund av avlägsnande av järnöverskott.

Pediatrik population

Det finns endast begränsade uppgifter om användning av deferipron hos barn i åldern 6 till 10 år och data om användning av deferipron hos barn under sex år saknas.

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare återkommande neutropeniepisoder.
- Tidigare agranulocytos.
- Graviditet (se avsnitt 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- På grund av den okända mekanismen hos deferiproninducerad neutropeni, får patienterna inte ta medicinska produkter som man vet har samband med neutropeni eller sådana som kan orsaka agranulocytos (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Neutropeni/Agranulocytos

Deferipron har visat sig orsaka neutropeni, inklusive agranulocytos. Kontrollera patientens neutrofilantal varje vecka.

I kliniska prövningar har kontroll av neutrofilantalet en gång i veckan varit ett effektivt sätt att upptäcka förekomst av neutropeni och agranulocytos. Neutropeni och agranulocytosen gick tillbaka när behandlingen avbröts. Om patienten utvecklar en infektion under behandling med deferipron skall behandlingen avbrytas och neutrofilantalet kontrolleras oftare. Patienten skall tillrådas att omedelbart meddela sin läkare om de får symtom som tyder på infektion, t.ex feber, halsont och influensaliknande symtom.

Förslag till behandling av fall av neutropeni beskrivs nedan. Det rekommenderas att en sådan behandlingsplan utarbetas innan behandling med deferipron påbörjas.

Behandling med deferipron skall inte initieras om patienten lider av neutropeni. Risken för agranulocytos och neutropeni är högre om antalet neutrofiler (ANC-värdet) understiger $1,5 \times 10^9/l$.

I händelse av neutropeni:

Uppmana patienten att omedelbart sluta ta deferipron och alla andra läkemedel som kan ge upphov till neutropeni. Patienten bör rådas att begränsa kontakten med andra människor för att minska risken för infektion. Gör ett fullständigt blodstatus, med räkning av antalet vita blodkroppar, korrigerad för närvaro av kärnförsedda röda blodkroppar, neutrofilräkning och räkning av trombocyter omedelbart efter diagnos av tillståndet och upprepa sedan dessa räkningar dagligen. Det rekommenderas att man, när neutropeni försvunnit, fortsätter att följa blodstatus varje vecka under tre veckor i följd för att försäkra sig om att patienten återhämtat sig helt och hållet. Om något tecken på infektion skulle ses samtidigt med neutropeni bör tillämpliga odlingar göras och diagnostiska åtgärder vidtas, varefter en adekvat behandlingsregim upprättas.

I händelse av svår neutropeni eller agranulocytos:

Följ riktlinjerna ovan och ge lämplig behandling, t.ex. granulocytkolonistimulerande faktor, med början samma dag som tillståndet identifieras. Behandla dagligen tills tillståndet förbättras. Isolera patienten och lägg in patienten på sjukhus om det är kliniskt indicerat.

Det finns begränsade uppgifter beträffande återinsättning. Därför rekommenderas inte återinsättning i fall av neutropeni. I händelse av agranulocytos är återinsättning kontraindicerad.

Karcinogena/mutagena

Med tanke på de genotoxiska resultaten kan man inte utesluta möjligheten att deferipron kan vara karcinogent (se avsnitt 5.3).

Plasma Zn^{2+} -koncentration

Övervakning av plasma Zn^{2+} -koncentrationen, samt supplementering om brist föreligger, rekommenderas.

Hiv-positiva eller andra patienter med nedsatt immunförsvar

Det finns inga uppgifter om användningen av deferipron på hiv-positiva eller andra immunförsvagade patienter. Med tanke på att deferipron kan associeras med neutropeni och agranulocytos bör man inte påbörja behandling av patienter med nedsatt immunförsvar såvida inte de möjliga fördelarna överväger de möjliga riskerna.

Nedsatt njur- eller leverfunktion samt leverfibros

Det finns inte några tillgängliga uppgifter om användning av deferipron hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Eftersom deferipron huvudsakligen elimineras via njurarna kan det finnas en ökad risk för komplikationer bland patienter med nedsatt njurfunktion. På liknande sätt, då deferipron metaboliseras i levern, måste försiktighet iaktas hos patienter med leverdysfunktion. Njur- och leverfunktionen skall övervakas i denna patientgrupp under behandling med deferipron. Om det blir en kvarstående ökning av serumalaninaminotransferas (ALAT), bör man överväga att avbryta deferipronbehandlingen.

Hos talassemipatienter finns det ett samband mellan leverfibros och järnöverskott och/eller hepatit C. Man måste noga försäkra sig om att järnkelatbildningen hos patienter med hepatit C är optimal. Hos dessa patienter rekommenderas en noggrann övervakning av leverhistologin.

Missfärgning av urin

Patienterna bör informeras om att deras urin kan få en rödaktig/brun missfärgning beroende på utsöndringen av järndeferipronkomplexet.

Neurologiska störningar

Neurologiska störningar har setts hos barn som behandlats med mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen under flera år, men har även observerats vid standarddoser av deferipron. Förskrivande läkare bör komma ihåg att användningen av doser över 100 mg/kg/dag inte rekommenderas. Användning av deferipron bör avbrytas om neurologiska störningar observeras (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Kombinerad användning med andra järnkelatkomplexbildare

Användning av kombinationsterapi bör övervägas från fall till fall. Terapiresponsen bör utvärderas regelbundet, och förekomsten av biverkningar följas upp noggrant. Dödsfall och livshotande situationer (orsakade av granulocytopeni) har rapporterats med deferipron i kombination med deferoxamin. Kombinationsterapi med deferoxamin rekommenderas inte då monoterapi med någon av kelatkomplexbildarna är tillräcklig eller då S-ferritinvärdet sjunker under 500 µg/l. Begränsade data är tillgängliga om kombinerad användning av Ferriprox och deferasirox, och försiktighet bör iaktas när användning av sådana kombinationer övervägs.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den okända mekanismen för deferiproninducerad neutropeni, får patienterna inte inta läkemedel som man vet har samband med neutropeni eller sådana som kan orsaka agranulocytos (se avsnitt 4.3).

Eftersom deferipron binds till metallkatjoner finns dock en möjlighet för interaktioner mellan deferipron och läkemedel beroende av trevärda katjoner som exempelvis aluminiumbaserade syraneutraliserande medel. Därför rekommenderas inte samtidigt bruk av aluminiumbaserade syraneutraliserande medel och deferipron.

Säkerheten vid samtidig användning av deferipron och vitamin C har inte formellt studerats. Med tanke på den rapporterade ogynnsamma interaktion som kan uppträda mellan deferoxamin och vitamin C, bör man vara försiktig vid samtidig tillförsel av deferipron och vitamin C.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med deferipron saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder måste rådgas att undvika graviditet eftersom läkemedlet har klastogena och teratogena egenskaper. Dessa kvinnor ska rådgas att använda preventivmedel och att omedelbart sluta ta deferipron om de blir gravida eller planerar att bli gravida (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om deferipron utsöndras i bröstmjölks. Inga prenatala och postnatala reproduktionsstudier har utförts på djur. Deferipron får inte användas av ammande mödrar. Om behandling inte kan undvikas måste amningen upphöra (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga effekter på fertilitet eller tidig embryoutveckling har observerats hos djur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandlingen med deferipron vid kliniska studier var illamående, kräkningar, buksmärta och kromaturi, vilka rapporterades hos mer än 10% av patienterna. Den allvarligaste biverkningen som rapporterades under kliniska studier av deferipron var agranulocytos, definierat som ett absolut neutrofilantal på mindre än $0,5 \times 10^9/l$, vilket förekom hos ungefär 1% av patienterna. Mindre allvarliga neutropenihändelser rapporterades hos ungefär 5% av patienterna.

Biverkningstabell

Biverkningsfrekvenser: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| KLASSIFICERING AV ORGANSYSTEM | MYCKET VANLIG ($\geq 1/10$) | VANLIG ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | OKÄND FREKVENNS |
|---|---|---|---------------------------|
| Blodet och lymfsystemet | | Neutropeni Agranulocytos | |
| Immunsystemet | | | Överkänslighetsreaktioner |
| Metabolism och nutrition | | Ökad aptit | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Huvudvärk | |
| Magtarmkanalen | Illamående Buksmärtor Kräkningar | Diarré | |
| Hud och subkutan vävnad | | | Utslag Urticaria |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Artralgi | |
| Njurar och urinvägar | Kromaturi | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Trötthet | |
| Undersökningar | | Förhöjda leverenzymmer | |

Beskrivning av valda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen som rapporterats i kliniska prövningar med deferipron är agranulocytos (neutrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$), med en incidens på 1,1% (0,6 fall per 100 patientbehandlingsår) (se avsnitt 4.4). Den observerade incidensen av den mindre allvarliga formen av neutropeni (neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$) är 4,9% (2,5 fall per 100 patientår). Denna frekvens bör ses i relation till underliggande förhöjd incidens av neutropeni bland talassemipatienter, särskilt bland dem med hypersplenism.

Episoder med diarré, oftast måttlig och övergående, har rapporterats hos patienter som behandlats med deferipron. Gastrointestinala effekter förekommer oftare i början av behandlingen och försvinner hos de flesta patienter inom ett par veckor utan att behandlingen avbryts. Hos vissa patienter kan det hjälpa om man minskar deferipron-dosen och sedan stegvis återgår till den tidigare dosen. Tillstånd av artropati, som varierade från måttlig smärta i en eller flera leder till svår artrit med utgjutningar och betydande handikapp, har också rapporterats hos patienter som behandlats med deferipron. Milda artropatier är för det mesta övergående.

Ökade koncentrationer av leverenzymmer i serum har rapporterats hos några patienter som tar deferipron. Hos de flesta av dessa patienter var ökningen asymtomatisk och övergående och återgick till normalvärdet utan avbrott eller minskning av deferipron-dosen (se avsnitt 4.4).

Hos vissa patienter är utvecklingen av fibros förknippad med ökat järnöverskott eller hepatit C.

Låga zinknivåer i plasma har associerats med deferipron hos en minoritet av patienterna. Nivåerna normaliserades med oralt zinktillskott.

Neurologiska störningar (t.ex. cerebellära symtom, diplopi, lateral nystagmus, psykomotorisk dämpning, handrörelser och axial hypotoni) har setts hos barn som frivilligt förskrivits mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen på 100 mg/kg/dag under flera år. Episoder av hypotoni, instabilitet, oförmåga att gå och hypertoni med oförmåga att röra lemmarna, har rapporterats hos barn

vid standarddoser av deferipron under säkerhetsuppföljningen efter godkännande för försäljning. De neurologiska störningarna gick successivt tillbaka efter det att deferipron satts ut (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Säkerhetsprofilen för kombinationsterapi (deferipron och deferoxamin) observerad i kliniska prövningar, efter godkännande för försäljning och i publicerad litteratur liknar den som kännetecknar monoterapi.

Data från den sammanslagna säkerhetsdatabasen från kliniska prövningar (1343 patientårs exponering för monoterapi med Ferriprox och 244 patientårs exponering för Ferriprox och deferoxamin) visade statistiskt säkerställda ($p < 0,05$) skillnader i incidensen för biverkningar baserade på klassificeringen av organsystemen "Hjärtat", "Muskuloskeletala systemet och bindväv" och "Njurar och urinvägar". Incidensen för biverkningar i "Muskuloskeletala systemet och bindväven" och i "Njurar och urinvägar" var lägre vid kombinationsterapi än vid monoterapi, medan incidensen för biverkningar i "Hjärtat" var högre vid kombinationsterapi än vid monoterapi. Den större förekomsten av biverkningar i "Hjärtat" som rapporterades vid kombinationsterapi, jämfört med monoterapi, berodde möjligen på den högre incidensen av redan existerande hjärtproblem hos patienter som fick kombinationsterapi. Noggrann uppföljning av hjärtbiverkningar hos patienter som får kombinationsterapi är motiverad (se avsnitt 4.4).

Incidensen av upplevda biverkningar hos 18 barn och 97 vuxna som behandlades med kombinationsterapi var inte signifikant olika mellan de två åldersgrupperna förutom när det gäller incidensen av artropati (11,1 % hos barn kontra inga hos vuxna, $p = 0,02$). Utvärdering av förekomsten av biverkningar per 100 patientår av exponering visade endast att förekomsten av diarré var signifikant högre hos barn (11,05) än hos vuxna (2,01, $p = 0,01$).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av akut överdos har rapporterats. Neurologiska störningar (t.ex. cerebellära symtom, diplopi, lateral nystagmus, psykomotorisk dämpning, handrörelser och axial hypotoni) har setts hos barn som frivilligt förskrivits mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen på 100 mg/kg/dag under flera år. De neurologiska störningarna gick tillbaka successivt efter det att deferipron hade satts ut.

Ifall att en överdos inträffar fordras en mycket nära klinisk övervakning av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid järnförgiftning, kelatkomplexbildare, ATC-kod: V03AC02

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen är deferipron (3-hydroxi-1,2-dimetylpyridin-4-on), en bidentatligand som binds till järn i molarförhållandet 3:1.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska studier har visat att Ferriprox är effektivt när det gäller att främja järnutsöndringen och att en dos på 25 mg/kg tre gånger per dag kan hindra fortsatt ackumulering av järn bedömt genom serumferritin, hos patienter med transfusionsberoende talassemi. Data från publicerad litteratur om järnbalansstudier hos patienter med thalassaemia major visar att användning av Ferriprox samtidigt med deferoxamin (samadministrering av båda kelatkomplexbildarna under samma dag, antingen

simultant eller sekventiellt, t.ex. Ferriprox under dagen och deferoxamin under natten), främjar större utsöndring av järn än läkemedlen var för sig. Doser av Ferriprox varierade i dessa studier mellan 50 och 100 mg/kg/dag och doser av deferoxamin mellan 40 och 60 mg/kg/dag. Det är dock inte säkert att kelatorterapi skyddar mot järnframkallad organskada.

Klinisk effekt och säkerhet

I studierna LA16-0102, LA-01 och LA08-9701 jämfördes effekten av Ferriprox med effekten av deferoxamin med avseende på kontroll av ferritin i serum hos transfusionsberoende talassemipatienter. Ferriprox och deferoxamin var likvärdiga när det gällde att främja en nettostabilisering eller minskning av kroppens järninnehåll, trots den kontinuerliga administreringen av järn via transfusion till dessa patienter (ingen skillnad i andel patienter med en negativ trend för serumferritin mellan de två behandlingsgrupperna, med regressionsanalys; $p>0,05$).

En metod med magnetresonanstomografi (MR), T2*, användes också för att kvantifiera järninnehållet i myokardiet. Överskott av järn orsakar koncentrationsberoende MRI T2*-signalförlust. Därför leder en ökad koncentration av järn i myokardiet till minskade MRI T2*-värden i myokardiet. Myokardiella MRI T2*-värden mindre än 20 millisekunder påvisar järnöverskott i hjärtat. Ökat MRI T2*-värde vid behandling tyder på att järnet avlägsnas från hjärtat. En positiv korrelation mellan MRI T2*-värden och hjärtfunktion (mätt genom vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF)) har dokumenterats.

I studien LA16-0102 jämfördes effekten av Ferriprox med effekten av deferoxamin avseende minskning av järnöverskott i hjärtat och förbättring av hjärtfunktion (mätt genom LVEF) hos transfusionsberoende talassemipatienter. Sextioen patienter med järnöverskott i hjärtat, tidigare behandlade med deferoxamin, randomiserades till att fortsätta med deferoxamin (genomsnittlig dos 43 mg/kg/dag; $n=31$) eller byta till Ferriprox (genomsnittlig dos 92 mg/kg/dag; $n=29$). Under de tolv månader studien pågick visade sig Ferriprox vara överlägsen deferoxamin när det gällde att minska järnöverskottet i hjärtat. Förbättringen av kardiellt T2*-värde var mer än 3 millisekunder hos patienter som behandlades med Ferriprox, jämfört med en förändring på ungefär 1 millisekund hos patienter behandlade med deferoxamin. Vid samma tidpunkt hade LVEF ökat från baslinjen med $3,07 \pm 3,58$ absoluta enheter (%) i Ferriproxgruppen och med $0,32 \pm 3,38$ absoluta enheter (%) i deferoxamingruppen (skillnad mellan grupperna; $p=0,003$).

I studien LA12-9907 jämfördes överlevnad, förekomst av hjärtsjukdom och progression av hjärtsjukdom hos 129 patienter med thalassaemia major, som behandlats i minst fyra år med Ferriprox ($n=54$) eller deferoxamin ($n=75$). Resultatmått för hjärta utvärderades genom ekokardiogram, elektrokardiogram, NYHA-klassificering samt dödsfall orsakade av hjärtsjukdom. Det förelåg ingen signifikant skillnad i procentuell andel patienter med hjärtdysfunktion vid första utvärderingen (13% för Ferriprox jämfört med 16% för deferoxamin). Av de patienter som hade hjärtdysfunktion vid första utvärderingen uppvisade ingen som behandlades med deferoxamin, jämfört med fyra (33%) som behandlades med Ferriprox, en försämring av sin hjärtstatus ($p=0,245$). Av de patienter som inte hade någon hjärtsjukdom vid första utvärderingen förekom nydiagnosticerad hjärtdysfunktion hos 13 (20,6%) av de deferoxaminbehandlade patienterna och hos 2 (4,3%) av de Ferriproxbehandlade patienterna ($p=0,013$). Totalt sett uppvisade färre Ferriproxbehandlade patienter än deferoxaminbehandlade patienter förvärrad hjärtdysfunktion från första till sista utvärderingen (4% jämfört med 20%, $p=0,007$).

Data i publicerad litteratur överensstämmer med resultaten från Apotexstudierna, som påvisar mindre hjärtsjukdom och/eller ökad överlevnad hos Ferriproxbehandlade patienter än hos deferoxaminbehandlade patienter.

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind prövning utvärderades effekten av samtidig terapi med Ferriprox och deferoxamin hos patienter med thalassaemia major, som tidigare fått standardmonoterapi med kelatkomplexbildare i form av subkutant deferoxamin och hade lindrig till måttlig järninlagring i hjärtat (myokardiellt T2*-värde mellan 8 och 20 ms). Efter randomisering fick 32 patienter deferoxamin (43,4 mg/kg/dag fem dagar/vecka) och Ferriprox (75 mg/kg/dag) och 33 patienter fick monoterapi med deferoxamin (34,9 mg/kg/dag fem dagar/vecka). Efter ett års behandling med studieläkemedel upplevde patienter som fått samtidig terapi med kelatkomplexbildare

en signifikant större reduktion i S-ferritinvärde (1574 µg/l till 598 µg/l med samtidig terapi kontra 1379 µg/l till 1146 µg/l med monoterapi med deferoxamin, $p < 0,001$), signifikant större reduktion i myokardiellt järnöverskott, enligt bedömning genom en ökning i MR T2* (11,7 ms till 17,7 ms med samtidig terapi kontra 12,4 ms till 15,7 ms med monoterapi med deferoxamin, $p = 0,02$) och signifikant större reduktion i leverjärnkonzentration, även denna bedömd genom en ökning i MR T2* (4,9 ms till 10,7 ms med samtidig terapi kontra 4,2 ms till 5,0 ms med monoterapi med deferoxamin, $p < 0,001$).

Studien LA37-1111 genomfördes för att utvärdera effekterna av en enskild terapeutisk dos (33 mg/kg) och supratherapeutiska (50 mg/kg) orala doser av deferipron på hjärt-QT-intervallets varaktighet hos friska försökspersoner. Den största skillnaden mellan LS av den terapeutiska dosen och placebo var 3,01 msec (95 % ensidig UCL: 5,01 msec), och mellan LS av den supratherapeutiska dosen och placebo var 5,23 msec (95 % ensidig UCL: 7,19 msec). Ferriprox producerade inte någon signifikant förlängning av QT-intervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Deferipron absorberas snabbt från övre delen av mag-tarmkanalen. Maximal serumkonzentration inträffar 45 till 60 minuter efter en engångsdos hos fastande patienter. Denna kan vara förlängd till 2 timmar hos icke-fastande patienter.

Efter en dos på 25 mg/kg upptäcktes lägre toppkoncentrationer i serum hos icke-fastande patienter (85 µmol/l) än hos fastande (126 µmol/l), trots att det inte var någon minskning i den mängd deferipron som absorberats när läkemedlet gavs tillsammans med föda.

Biotransformering

Deferipron metaboliseras i huvudsak till ett glukuronidkonjugat. Denna metabolit saknar järnbindande förmåga på grund av inaktivering av deferiprons 3-hydroxi-grupp. Glukuronidens maximala serumkonzentration nås 2 till 3 timmar efter administrering av deferipron.

Eliminering

Hos människa utsöndras deferipron främst via njurarna; 75% till 90% av den intagna dosen rapporteras återfinnas i urinen under de första 24 timmarna i form av fritt deferipron, glukuronidmetaboliten och järndeferipronkomplexet. En varierande elimineringsmängd via faeces har rapporterats. Halveringstiden i eliminationsfasen är hos de flesta patienter 2 till 3 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier har utförts på olika djurarter, däribland möss, råttor, kaniner, hundar och apor.

Det vanligaste forskningsrönen hos icke järnbelastade djur vid doser på 100 mg/kg/dag och däröver var hematologiska effekter såsom benmärgshypocellularitet samt minskat antal av WBC, RBC och/eller trombocyter i perifert blod.

Atrofi i tymus, lymfvävnader och testiklar samt hypertrofi i binjurarna rapporterades vid doser på 100 mg/kg/dag eller högre hos icke järnbelastade djur.

Inga studier beträffande karcinogenicitet på djur har utförts med deferipron. Den genotoxiska potentialen hos deferipron utvärderades i en serie tester *in vitro* och *in vivo*. Deferipron uppvisade inte några direkta mutagena egenskaper. Deferipron visade sig dock ha klastogena egenskaper i *in vitro*- och *in vivo*-analyser på djur.

Deferipron var teratogent och embryotoxiskt i reproduktiva studier på icke järnbelastade dräktiga råttor och kaniner vid åtminstone så låga doser som 25 mg/kg/dag. Inga effekter på fertilitet eller tidig embryoutveckling observerades hos icke järnbelastade han- och honråttor som fick deferipron oralt vid doser på upp till 75 mg/kg två gånger dagligen (hanar) eller 2 veckor (honor) före parning och fram till

avslutningen (hanar) eller under tidig gestation (honor). Hos honor försenade en påverkan på brunstperioden tiden fram till bekräftad parning vid alla de testade doserna.

Inga prenatala eller postnatala reproduktiva studier har utförts på djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Magnesiumstearat

Kolloidal kiseldioxid

Tablettdragering

Hypromellos

Makrogol

Titandioxid

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter

Tablettkärna

Metylcellulosa USP A15LV

Krospovidon

Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos 2910 USP/EP

Hydroxipropylcellulosa

Makrogol

Titandioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter

5 år.

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter

3 år.

Gällande burk: Skall användas inom 50 dagar efter att burken öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter

Förvaras vid högst 30°C.

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter

Förvaras vid högst 30°C.

Gällande burk: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Gällande blisterförpackningen: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter
HDPE-burk och barnsäker förslutning.

Varje förpackning innehåller en burk med 100 tabletter.

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter

Burk av högdensitetspolyetylen (HDPE) med barnsäkert lock av polypropylen och torkmedel.
Förpackningsstorlek: 50 tabletter.

Burk av högdensitetspolyetylen (HDPE) med skruvlock av polypropylen och torkmedel.
Förpackningsstorlek: 100 tabletter.

Blisterförpackning av aluminium med perforerade dosenheter.
Förpackningsstorlek: 50 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktions

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter
EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter
EU/1/99/108/004
EU/1/99/108/005
EU/1/99/108/006

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 25 augusti 1999
Datum för senaste godkännande: 25 augusti 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ferriprox 100 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 100 mg deferipron (25 g deferipron i 250 ml och 50 g deferipron i 500 ml).

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml oral lösning innehåller 0,4 mg para-orange (E110).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar, rödorangefärgad vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ferriprox som monoterapi är indicerad för behandling av järnöverskott hos patienter med thalassaemia major då gängse terapi med kelatkomplexbildare är kontraindicerad eller otillräcklig.

Ferriprox i kombination med en annan kelatkomplexbildare (se avsnitt 4.4) är indicerad hos patienter med thalassaemia major då monoterapi med järnkelatkomplexbildare är ineffektiv, eller då prevention eller behandling av livshotande följder av järnöverskott (huvudsakligen överbelastning av hjärtat) motiverar snabb eller intensiv korrigerande (se avsnitt 4.2).

4.2 Dosering och administreringsätt

Deferipronbehandling bör påbörjas och handhas av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med talassemi.

Dosering

Deferipron ges normalt i dosen 25 mg/kg kroppsvikt, oralt, tre gånger dagligen för att erhålla en total dagsdos på 75 mg/kg kroppsvikt. Dosen per kilogram kroppsvikt ska beräknas till närmaste 2,5 ml. Se tabellen nedan för rekommenderade doser per kroppsvikt, i steg om 10 kg.

Doseringstabell

Följ den volym av oral lösning i förhållande till patientens kroppsvikt som föreslås i följande tabell för en dagsdos på cirka 75 mg/kg. Exempelvikter i steg om 10 kg visas.

| Kroppsvikt (kg) | Total dagsdos (mg) | Dos (mg, tre gånger/dag) | ml oral lösning (tre gånger/dag) |
|------------------------|---------------------------|---------------------------------|---|
| 20 | 1 500 | 500 | 5,0 |
| 30 | 2 250 | 750 | 7,5 |
| 40 | 3 000 | 1 000 | 10,0 |
| 50 | 3 750 | 1 250 | 12,5 |
| 60 | 4 500 | 1 500 | 15,0 |
| 70 | 5 250 | 1 750 | 17,5 |
| 80 | 6 000 | 2 000 | 20,0 |
| 90 | 6 750 | 2 250 | 22,5 |

En total daglig dos över 100 mg/kg kroppsvikt rekommenderas inte på grund av den eventuellt ökade risken för biverkningar (se avsnitt 4.4, 4.8 och 4.9).

Dosjustering

Den effekt Ferriprox har för att minska kroppens järninnehåll påverkas direkt av dosen och nivån på järnöverskottet. När en Ferriproxbehandling har påbörjats rekommenderas att serumkoncentrationen av ferritin, eller andra indikatorer på järninnehåll i kroppen, övervakas varannan till var tredje månad i syfte att bedöma hur effektivt keleringsbehandlingen påverkar kontrollen av kroppens järninnehåll. Justeringar av dosen bör anpassas till den enskilda patientens svar och målen med behandlingen (bibehållet eller minskat järninnehåll i kroppen). Avbrott av behandlingen med deferipron bör övervägas om ferritinkoncentrationen i serum sjunker under 500 µg/l.

Dosjustering vid användning med andra järnkelatkomplexbildare

Hos patienter för vilka monoterapi är otillräcklig kan Ferriprox användas med deferoxamin vid standarddos (75 mg/kg/dag), men bör inte överskrida 100 mg/kg/dag.

Vid järninducerad hjärtsvikt bör Ferriprox vid 75-100 mg/kg/dag adderas till deferoxaminoterapi. Produktinformationen om deferoxamin bör konsulteras.

Samtidig användning av järnkelatkomplexbildare rekommenderas inte för patienter vars s-ferritinvärde sjunker under 500 µg/l på grund av avlägsnande av järnöverskott.

Pediatrisk population

Det finns endast begränsade uppgifter om användning av deferipron hos barn i åldern 6 till 10 år och data om användning av deferipron hos barn under sex år saknas.

Administreringsätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Tidigare återkommande neutropeniepisoder.
- Tidigare agranulocytos.
- Gravitet (se avsnitt 4.6).
- Amning (se avsnitt 4.6).
- På grund av den okända mekanismen hos deferiproninducerad neutropeni, får patienterna inte ta medicinska produkter som man vet har samband med neutropeni eller sådana som kan orsaka agranulocytos (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Neutropeni/Agranulocytos

Deferipron har visat sig orsaka neutropeni, inklusive agranulocytos. Kontrollera patientens neutrofilantal varje vecka.

I kliniska prövningar har kontroll av neutrofilantalet en gång i veckan varit ett effektivt sätt att upptäcka förekomst av neutropeni och agranulocytos. Neutropenin och agranulocytosen gick tillbaka när behandlingen avbröts. Om patienten utvecklar en infektion under behandling med deferipron skall behandlingen avbrytas och neutrofilantalet kontrolleras oftare. Patienten skall tillrådas att omedelbart meddela sin läkare om de får symtom som tyder på infektion, t.ex feber, halsont och influensaliknande symtom.

Förslag till behandling av fall av neutropeni beskrivs nedan. Det rekommenderas att en sådan behandlingsplan utarbetas innan behandling med deferipron påbörjas.

Behandling med deferipron skall inte initieras om patienten lider av neutropeni. Risken för agranulocytos och neutropeni är högre om antalet neutrofiler (ANC-värdet) understiger $1,5 \times 10^9/l$.

I händelse av neutropeni:

Uppmana patienten att omedelbart sluta ta deferipron och alla andra medicinska produkter som kan orsaka neutropeni. Patienten bör rådas att begränsa kontakten med andra människor för att minska risken för infektion. Gör ett fullständigt blodstatus, med räkning av antalet vita blodkroppar, korrigerad för närvaro av kärnförsedda röda blodkroppar, neutrofilräkning och räkning av trombocyter omedelbart efter diagnos av tillståndet och upprepa sedan dessa räkningar dagligen. Det rekommenderas att man, när neutropenin försvunnit, fortsätter att följa blodstatus varje vecka under tre veckor i följd för att försäkra sig om att patienten återhämtat sig helt och hållet. Om något tecken på infektion skulle ses samtidigt med neutropenin bör tillämpliga odlingar göras och diagnostiska åtgärder vidtas, varefter en adekvat behandlingsregim upprättas.

I händelse av svår neutropeni eller agranulocytos:

Följ riktlinjerna ovan och ge lämplig behandling, t.ex. granulocytkolonistimulerande faktor, med början samma dag som tillståndet identifieras. Behandla dagligen tills tillståndet förbättras. Isolera patienten och lägg in patienten på sjukhus om det är kliniskt indicerat.

Det finns begränsade uppgifter beträffande återinsättning. Därför rekommenderas inte återinsättning i fall av neutropeni. I händelse av agranulocytos är återinsättning kontraindicerad.

Karcinogena/mutagena

Med tanke på de genotoxiska resultaten kan man inte utesluta möjligheten att deferipron kan vara karcinogent (se avsnitt 5.3).

Plasma Zn^{2+} -koncentration

Övervakning av plasma Zn^{2+} -koncentrationen, samt supplementering om brist föreligger, rekommenderas.

Hiv-positiva eller andra patienter med nedsatt immunförsvar

Det finns inga uppgifter om användningen av deferipron på hiv-positiva eller andra immunförsvagade patienter. Med tanke på att deferipron kan associeras med neutropeni och agranulocytos bör man inte påbörja behandling av patienter med nedsatt immunförsvar såvida inte de möjliga fördelarna överväger de möjliga riskerna.

Nedsatt njur- eller leverfunktion samt leverfibros

Det finns inte några tillgängliga uppgifter om användning av deferipron hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. Eftersom deferipron huvudsakligen elimineras via njurarna kan det finnas en ökad risk för komplikationer bland patienter med nedsatt njurfunktion. På liknande sätt, då deferipron metaboliseras i levern, måste försiktighet iakttas hos patienter med leverdysfunktion. Njur- och

leverfunktionen skall övervakas i denna patientgrupp under behandling med deferipron. Om det blir en kvarstående ökning av serumalaninaminotransferas (ALAT), bör man överväga att avbryta deferipronbehandlingen.

Hos talassemipatienter finns det ett samband mellan leverfibros och järnöverskott och/eller hepatit C. Man måste noga försäkra sig om att järnkelatbildningen hos patienter med hepatit C är optimal. Hos dessa patienter rekommenderas en noggrann övervakning av leverhistologin.

Missfärgning av urin

Patienterna bör informeras om att deras urin kan få en rödaktig/brun missfärgning beroende på utsöndringen av järndeferipronkomplexet.

Neurologiska störningar

Neurologiska störningar har setts hos barn som behandlats med mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen under flera år, men har även observerats vid standarddoser av deferipron. Förskrivande läkare bör komma ihåg att användningen av doser över 100 mg/kg/dag inte rekommenderas. Användning av deferipron bör avbrytas om neurologiska störningar observeras (se avsnitt 4.8 och 4.9).

Kombinerad användning med andra järnkelatkomplexbildare

Användning av kombinationsterapi bör övervägas från fall till fall. Terapieresponen bör utvärderas regelbundet, och förekomsten av biverkningar följas upp noggrant. Dödsfall och livshotande situationer (orsakade av granulocytopeni) har rapporterats med deferipron i kombination med deferoxamin. Kombinationsterapi med deferoxamin rekommenderas inte då monoterapi med någon av kelatkomplexbildarna är tillräcklig eller då S-ferritinvärdet sjunker under 500 µg/l. Begränsade data är tillgängliga om kombinerad användning av Ferriprox och deferasirox, och försiktighet bör iaktas när användning av sådana kombinationer övervägs.

Hjälpämnen

Ferriprox oral lösning innehåller färgämnet para-orange (E110) som kan orsaka allergiska reaktioner.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

På grund av den okända mekanismen för deferiproninducerad neutropeni, får patienterna inte inta läkemedel som man vet har samband med neutropeni eller sådana som kan orsaka agranulocytos (se avsnitt 4.3).

Eftersom deferipron binds till metallkationer finns dock en möjlighet för interaktioner mellan deferipron och läkemedel beroende av trevärda kationer som exempelvis aluminiumbaserade syraneutraliserande medel. Därför rekommenderas inte samtidigt bruk av aluminiumbaserade syraneutraliserande medel och deferipron.

Säkerheten vid samtidig användning av deferipron och vitamin C har inte formellt studerats. Med tanke på den rapporterade ogynnsamma interaktion som kan uppträda mellan deferoxamin och vitamin C, bör man vara försiktig vid samtidig tillförsel av deferipron och vitamin C.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med deferipron saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd.

Kvinnor i fertil ålder måste rådgas att undvika graviditet eftersom läkemedlet har klastogena och teratogena egenskaper. Dessa kvinnor ska rådgas att använda preventivmedel och att omedelbart sluta ta deferipron om de blir gravida eller planerar att bli gravida (se avsnitt 4.3).

Amning

Det är okänt om deferipron utsöndras i bröstmjölk. Inga prenatala och postnatala reproduktionsstudier har utförts på djur. Deferipron får inte användas av ammande mödrar. Om behandling inte kan undvikas måste amningen upphöra (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Inga effekter på fertilitet eller tidig embryoutveckling har observerats hos djur (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna som rapporterades under behandlingen med deferipron vid kliniska studier var illamående, kräkningar, buksmärta och kromaturi, vilka rapporterades hos mer än 10% av patienterna. Den allvarligaste biverkningen som rapporterades under kliniska studier av deferipron var agranulocytos, definierat som ett absolut neutrofilfält på mindre än $0,5 \times 10^9/l$, vilket förekom hos ungefär 1% av patienterna. Mindre allvarliga neutropenihändelser rapporterades hos ungefär 5% av patienterna.

Biverkningstabell

Biverkningsfrekvenser: Mycket vanlig ($\geq 1/10$), Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| KLASSIFICERING AV ORGANSYSTEM | MYCKET VANLIG ($\geq 1/10$) | VANLIG ($\geq 1/100$, $< 1/10$) | OKÄND FREKVENNS |
|---|---|---|---------------------------|
| Blodet och lymfsystemet | | Neutropeni Agranulocytos | |
| Immunsystemet | | | Överkänslighetsreaktioner |
| Metabolism och nutrition | | Ökad aptit | |
| Centrala och perifera nervsystemet | | Huvudvärk | |
| Magtarmkanalen | Illamående Buksmärtor Kräkningar | Diarré | |
| Hud och subkutan vävnad | | | Utslag Urticaria |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | Artralgi | |
| Njurar och urinvägar | Kromaturi | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | Trötthet | |
| Undersökningar | | Förhöjda leverenzym | |

Beskrivning av valda biverkningar

Den allvarligaste biverkningen som rapporterats i kliniska prövningar med deferipron är agranulocytos (neutrofiler $< 0,5 \times 10^9/l$), med en incidens på 1,1% (0,6 fall per 100 patientbehandlingsår) (se avsnitt 4.4). Den observerade incidensen av den mindre allvarliga formen av neutropeni (neutrofiler $< 1,5 \times 10^9/l$) är 4,9% (2,5 fall per 100 patientår). Denna frekvens bör ses i relation till underliggande förhöjd incidens av neutropeni bland talassemipatienter, särskilt bland dem med hypersplenism.

Episoder med diarré, oftast måttlig och övergående, har rapporterats hos patienter som behandlats med deferipron. Gastrointestinala effekter förekommer oftare i början av behandlingen och försvinner hos de flesta patienter inom ett par veckor utan att behandlingen avbryts. Hos vissa patienter kan det hjälpa om man minskar deferiprondosen och sedan stegvis återgår till den tidigare dosen. Tillstånd av artropati, som varierade från måttlig smärta i en eller flera leder till svår artrit med utgjutningar och betydande handikapp, har också rapporterats hos patienter som behandlats med deferipron. Milda artropatier är för det mesta övergående.

Ökade koncentrationer av leverenzymen i serum har rapporterats hos några patienter som tar deferipron. Hos de flesta av dessa patienter var ökningen asymtomatisk och övergående och återgick till normalvärdet utan avbrott eller minskning av deferiprondosen (se avsnitt 4.4).

Hos vissa patienter är utvecklingen av fibros förknippad med ökat järnöverskott eller hepatit C.

Låga zinknivåer i plasma har associerats med deferipron hos en minoritet av patienterna. Nivåerna normaliserades med oralt zinktillskott.

Neurologiska störningar (t.ex. cerebellära symtom, diplopi, lateral nystagmus, psykomotorisk dämpning, handrörelser och axial hypotoni) har setts hos barn som frivilligt förskrivits mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen på 100 mg/kg/dag under flera år. Episoder av hypotoni, instabilitet, oförmåga att gå och hypertoni med oförmåga att röra lemmarna, har rapporterats hos barn vid standarddoser av deferipron under säkerhetsuppföljningen efter godkännande för försäljning. De neurologiska störningarna gick successivt tillbaka efter det att deferipron satts ut (se avsnitt 4.4 och 4.9).

Säkerhetsprofilen för kombinationsterapi (deferipron och deferoxamin) observerad i kliniska prövningar, efter godkännande för försäljning och i publicerad litteratur liknar den som kännetecknar monoterapi.

Data från den sammanslagna säkerhetsdatabasen från kliniska prövningar (1343 patientårs exponering för monoterapi med Ferriprox och 244 patientårs exponering för Ferriprox och deferoxamin) visade statistiskt säkerställda ($p < 0,05$) skillnader i incidensen för biverkningar baserade på klassificeringen av organsystemen "Hjärtat", "Muskuloskeletala systemet och bindväv" och "Njurar och urinvägar". Incidensen för biverkningar i "Muskuloskeletala systemet och bindväven" och i "Njurar och urinvägar" var lägre vid kombinationsterapi än vid monoterapi, medan incidensen för biverkningar i "Hjärtat" var högre vid kombinationsterapi än vid monoterapi. Den större förekomsten av biverkningar i "Hjärtat" som rapporterades vid kombinationsterapi, jämfört med monoterapi, berodde möjligen på den högre incidensen av redan existerande hjärtproblem hos patienter som fick kombinationsterapi. Noggrann uppföljning av hjärtbiverkningar hos patienter som får kombinationsterapi är motiverad (se avsnitt 4.4).

Incidensen av upplevda biverkningar hos 18 barn och 97 vuxna som behandlades med kombinationsterapi var inte signifikant olika mellan de två åldersgrupperna förutom när det gäller incidensen av artropati (11,1 % hos barn kontra inga hos vuxna, $p = 0,02$). Utvärdering av förekomsten av biverkningar per 100 patientår av exponering visade endast att förekomsten av diarré var signifikant högre hos barn (11,05) än hos vuxna (2,01, $p = 0,01$).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av akut överdos har rapporterats. Neurologiska störningar (t.ex. cerebellära symtom, diplopi, lateral nystagmus, psykomotorisk dämpning, handrörelser och axial hypotoni) har setts hos barn som

frivilligt förskrivits mer än 2,5 ggr den maximala rekommenderade dosen på 100 mg/kg/dag under flera år. De neurologiska störningarna gick tillbaka successivt efter det att deferipron hade satts ut.

Ifall att en överdos inträffar fordras en mycket nära klinisk övervakning av patienten.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid järnförgiftning, kelatkomplexbildare, ATC-kod: V03AC02

Verkningsmekanism

Den aktiva substansen är deferipron (3-hydroxi-1,2-dimetylpyridin-4-on), en bidentatligand som binds till järn i molarförhållandet 3:1.

Farmakodynamisk effekt

Kliniska studier har visat att Ferriprox är effektivt när det gäller att främja järnutsöndringen och att en dos på 25 mg/kg tre gånger per dag kan hindra fortsatt ackumulering av järn bedömt genom serumferritin, hos patienter med transfusionsberoende talassemi. Data från publicerad litteratur om järnbalansstudier hos patienter med thalassaemia major visar att användning av Ferriprox samtidigt med deferoxamin (samadministrering av båda kelatkomplexbildarna under samma dag, antingen simultant eller sekventiellt, t.ex. Ferriprox under dagen och deferoxamin under natten), främjar större utsöndring av järn än läkemedlen var för sig. Doser av Ferriprox varierade i dessa studier mellan 50 och 100 mg/kg/dag och doser av deferoxamin mellan 40 och 60 mg/kg/dag. Det är dock inte säkert att kelatortterapi skyddar mot järnframkallad organskada.

Klinisk effekt och säkerhet

I studierna LA16-0102, LA-01 och LA08-9701 jämfördes effekten av Ferriprox med effekten av deferoxamin med avseende på kontroll av ferritin i serum hos transfusionsberoende talassemi-patienter. Ferriprox och deferoxamin var likvärdiga när det gällde att främja en nettostabilisering eller minskning av kroppens järninnehåll, trots den kontinuerliga administreringen av järn via transfusion till dessa patienter (ingen skillnad i andel patienter med en negativ trend för serumferritin mellan de två behandlingsgrupperna, med regressionsanalys; $p > 0,05$).

En metod med magnetresonanstomografi (MR), T2*, användes också för att kvantifiera järninnehållet i myokardiet. Överskott av järn orsakar koncentrationsberoende MRI T2*-signalförlust. Därför leder en ökad koncentration av järn i myokardiet till minskade MRI T2*-värden i myokardiet. Myokardiella MRI T2*-värden mindre än 20 millisekunder påvisar järnöverskott i hjärtat. Ökat MRI T2*-värde vid behandling tyder på att järnet avlägsnas från hjärtat. En positiv korrelation mellan MRI T2*-värden och hjärtfunktion (mätt genom vänster kammars ejektionsfraktion (LVEF)) har dokumenterats.

I studien LA16-0102 jämfördes effekten av Ferriprox med effekten av deferoxamin avseende minskning av järnöverskott i hjärtat och förbättring av hjärtfunktion (mätt genom LVEF) hos transfusionsberoende talassemi-patienter. Sextioen patienter med järnöverskott i hjärtat, tidigare behandlade med deferoxamin, randomiserades till att fortsätta med deferoxamin (genomsnittlig dos 43 mg/kg/dag; $n=31$) eller byta till Ferriprox (genomsnittlig dos 92 mg/kg/dag; $n=29$). Under de tolv månader studien pågick visade sig Ferriprox vara överlägsen deferoxamin när det gällde att minska järnöverskottet i hjärtat. Förbättringen av kardiellt T2*-värde var mer än 3 millisekunder hos patienter som behandlades med Ferriprox, jämfört med en förändring på ungefär 1 millisekund hos patienter behandlade med deferoxamin. Vid samma tidpunkt hade LVEF ökat från baslinjen med $3,07 \pm 3,58$ absoluta enheter (%) i Ferriproxgruppen och med $0,32 \pm 3,38$ absoluta enheter (%) i deferoxamingruppen (skillnad mellan grupperna; $p=0,003$).

I studien LA12-9907 jämfördes överlevnad, förekomst av hjärtsjukdom och progression av hjärtsjukdom hos 129 patienter med thalassaemia major, som behandlats i minst fyra år med Ferriprox ($n=54$) eller deferoxamin ($n=75$). Resultatmått för hjärta utvärderades genom ekokardiogram,

elektrokardiogram, NYHA-klassificering samt dödsfall orsakade av hjärtsjukdom. Det förelåg ingen signifikant skillnad i procentuell andel patienter med hjärtdysfunktion vid första utvärderingen (13% för Ferriprox jämfört med 16% för deferoxamin). Av de patienter som hade hjärtdysfunktion vid första utvärderingen uppvisade ingen som behandlades med deferipron, jämfört med fyra (33%) som behandlades med deferoxamin, en försämring av sin hjärtstatus ($p=0,245$). Av de patienter som inte hade någon hjärtsjukdom vid första utvärderingen förekom nydiagnosticerad hjärtdysfunktion hos 13 (20,6%) av de deferoxaminbehandlade patienterna och hos 2 (4,3 %) av de Ferriproxbehandlade patienterna ($p=0,013$). Totalt sett uppvisade färre Ferriproxbehandlade patienter än deferoxaminbehandlade patienter förvärrad hjärtdysfunktion från första till sista utvärderingen (4% jämfört med 20%, $p=0,007$).

Data i publicerad litteratur överensstämmer med resultaten från Apotexstudierna, som påvisar mindre hjärtsjukdom och/eller ökad överlevnad hos Ferriproxbehandlade patienter än hos deferoxaminbehandlade patienter.

I en randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblind prövning utvärderades effekten av samtidig terapi med Ferriprox och deferoxamin hos patienter med thalassaemia major, som tidigare fått standardmonoterapi med kelatkomplexbildare i form av subkutant deferoxamin och hade lindrig till måttlig järninlagring i hjärtat (myokardiellt $T2^*$ -värde mellan 8 och 20 ms). Efter randomisering fick 32 patienter deferoxamin (43,4 mg/kg/dag fem dagar/vecka) och Ferriprox (75 mg/kg/dag) och 33 patienter fick monoterapi med deferoxamin (34,9 mg/kg/dag fem dagar/vecka). Efter ett års behandling med studieläkemedel upplevde patienter som fått samtidig terapi med kelatkomplexbildare en signifikant större reduktion i S-ferritinvärde (1574 $\mu\text{g/l}$ till 598 $\mu\text{g/l}$ med samtidig terapi kontra 1379 $\mu\text{g/l}$ till 1146 $\mu\text{g/l}$ med monoterapi med deferoxamin, $p<0,001$), signifikant större reduktion i myokardiellt järnöverskott, enligt bedömning genom en ökning i MR $T2^*$ (11,7 ms till 17,7 ms med samtidig terapi kontra 12,4 ms till 15,7 ms med monoterapi med deferoxamin, $p=0,02$) och signifikant större reduktion i leverjärnkonzentration, även denna bedömd genom en ökning i MR $T2^*$ (4,9 ms till 10,7 med samtidig terapi kontra 4,2 ms till 5,0 ms med monoterapi med deferoxamin, $p<0,001$).

Studien LA37-1111 genomfördes för att utvärdera effekterna av en enskild terapeutisk dos (33 mg/kg) och supratherapeutiska (50 mg/kg) orala doseer av deferipron på hjärt-QT-intervallens varaktighet hos friska försökspersoner. Den största skillnaden mellan LS av den terapeutiska dosen och placebo var 3,01 msec (95 % ensidig UCL: 5,01 msec), och mellan LS av den supratherapeutiska dosen och placebo var 5,23 msec (95 % ensidig UCL: 7,19 msec). Ferriprox producerade inte någon signifikant förlängning av QT-intervallet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Deferipron absorberas snabbt från övre delen av mag-tarmkanalen. Maximal serumkoncentration rapporteras inträffa 45 till 60 minuter efter en engångsdos hos fastande patienter. Denna kan vara förlängd till 2 timmar hos icke-fastande patienter.

Efter en dos på 25 mg/kg upptäcktes lägre toppkoncentrationer i serum hos icke-fastande patienter (85 $\mu\text{mol/l}$) än hos fastande (126 $\mu\text{mol/l}$), trots att det inte var någon minskning i den mängd deferipron som absorberats när läkemedlet gavs tillsammans med föda.

Biotransformering

Deferipron metaboliseras i huvudsak till ett glukuronidkonjugat. Denna metabolit saknar järnbindande förmåga på grund av inaktivering av deferiprons 3-hydroxi-grupp. Glukuronidens maximala serumkoncentration nås 2 till 3 timmar efter administrering av deferipron.

Eliminering

Hos människa utsöndras deferipron främst via njurarna; 75% till 90% av den intagna dosen rapporteras återfinnas i urinen under de första 24 timmarna i form av fritt deferipron, glukuronidmetaboliten och järndeferipronkomplexet. En varierande elimineringsmängd via faeces har rapporterats. Halveringstiden i eliminationsfasen är hos de flesta patienter 2 till 3 timmar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska studier har utförts på olika djurarter, däribland möss, råttor, kaniner, hundar och apor.

Det vanligaste forskningsrönen hos icke järnbelastade djur vid doser på 100 mg/kg/dag och däröver var hematologiska effekter såsom benmärgshypocellularitet samt minskat antal av WBC, RBC och/eller trombocyter i perifert blod.

Atrofi i tymus, lymfvävnader och testiklar samt hypertrofi i binjurarna rapporterades vid doser på 100 mg/kg/dag eller högre hos icke järnbelastade djur.

Inga studier beträffande karcinogenitet på djur har utförts med deferipron. Den genotoxiska potentialen hos deferipron utvärderades i en serie tester *in vitro* och *in vivo*. Deferipron uppvisade inte några direkta mutagena egenskaper. Deferipron visade sig dock ha klastogena egenskaper i *in vitro*- och *in vivo*-analyser på djur.

Deferipron var teratogent och embryotoxiskt i reproduktiva studier på icke järnbelastade dräktiga råttor och kaniner vid åtminstone så låga doser som 25 mg/kg/dag. Inga effekter på fertilitet eller tidig embryoutveckling observerades hos icke järnbelastade han- och honråttor som fick deferipron oralt vid doser på upp till 75 mg/kg två gånger dagligen (hanar) eller 2 veckor (honor) före parning och fram till avslutningen (hanar) eller under tidig gestation (honor). Hos honor försenade en påverkan på brunstperioden tiden fram till bekräftad parning vid alla de testade doserna.

Inga prenatala eller postnatala reproduktiva studier har utförts på djur.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Renat vatten
Hydroxietylcellulosa
Glycerol
Saltsyra, koncentrerad
Artificiell körsbärssmak
Pepparmintolja
Para-orange (E110)
Sukralos (E955)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.
Skall användas inom 35 dagar efter att flaskan öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgade PET-flaskor (polyeten-tereftalat) med barnsäker förslutning (polypropen), och en graderad mät kopp (polypropen).

Varje förpackning innehåller en flaska med 250 ml eller 500 ml oral lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 25 augusti 1999
Datum för senaste godkännande: 25 augusti 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING

• VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE FÖRORDNANDE OCH ANVÄNDNING SOM ÅLAGTS INNEHAVAREN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Risk Management Plan (RMP)

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- ### **• Övriga riskminimeringsåtgärder**

MAH för försäljning ska tillhandahålla ett patient-/vårdarpåminnelsekort i varje förpackning och dess text återfinns i bipacksedeln.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

BURK MED 100 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter
deferipron

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 500 mg deferipron.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/108/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Ferriprox 500 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

FLASKA MED 250 ML ELLER 500 ML ORAL LÖSNING

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ferriprox 100 mg/ml oral lösning
deferipron

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml oral lösning innehåller 100 mg deferipron (25 g deferipron i 250 ml).
Varje ml oral lösning innehåller 100 mg deferipron (50 g deferipron i 500 ml).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller E110 (para-orange); se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

250 ml oral lösning
500 ml oral lösning

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Skall användas inom 35 dagar efter att flaskan öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I BLINDSKRIFT**

Ferriprox 100 mg/ml

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

BURK MED 50 TABLETTER
BURK MED 100 TABLETTER
BLISTERFÖRPACKNINGAR MED 50 TABLETTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter
deferipron

2. DEKLARATION AV AKTIVT(A) SUBSTANS(ER)

En tablett innehåller 1000 mg deferipron.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

50 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Oral användning

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

Gällande burk: Skall användas inom 50 dagar efter att burken öppnats.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30°C.

Gällande burk: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Gällande blisterförpackningen: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Apotex Europe B.V.

Darwinweg 20

2333 CR Leiden

Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/99/108/004 burk med 50 filmdragerade tabletter

EU/1/99/108/005 burk med 100 filmdragerade tabletter

EU/1/99/108/006 blisterförpackningar, förpackning med 50 filmdragerade tabletter.

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

Ferriprox 1000 mg

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTERFÖRPACKNINGAR

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter
deferipron

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Apotex Europe B.V.

3. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat.

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Sats

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Ferriprox 500 mg filmdragerade tabletter deferipron

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktigt för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Bifogat denna bipacksedel finner du ett påminnelsekort för patient/vårdare. Du bör lossa kortet, fylla i det och läsa det noggrant. Du bör alltid ha kortet med dig.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ferriprox är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ferriprox
3. Hur du tar Ferriprox
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ferriprox ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ferriprox är och vad det används för

Ferriprox innehåller den aktiva substansen deferipron. Ferriprox är ett läkemedel som avlägsnar järn från kroppen.

Ferriprox används för att behandla järnöverskott orsakat av upprepade blodtransfusioner hos patienter med thalassaemia major när gängse behandling med kelatkomplexbildare är kontraindicerad eller otillräcklig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ferriprox

Ta inte Ferriprox

- om du är allergisk mot deferipron eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du haft flera episoder av neutropeni (lågt antal vita blodceller [neutrofiler]).
- om du haft agranulocytos (mycket lågt antal vita blodceller [neutrofiler]).
- om du för närvarande tar läkemedel som ger upphov till neutropeni eller agranulocytos (se avsnittet "Andra läkemedel och Ferriprox").
- om du är gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet

- den allvarligaste biverkningen som kan uppkomma medan du tar Ferriprox är att antalet vita blodceller (neutrofiler) blir mycket lågt. Detta tillstånd, som kallas svår neutropeni eller agranulocytos, har uppkommit hos 1 till 2 av 100 personer som tagit Ferriprox i kliniska studier. Eftersom vita blodceller hjälper till att bekämpa infektion kan ett lågt neutrofilantal utsätta dig för risken att utveckla en allvarlig och eventuellt livshotande infektion. För att kontrollera att du inte får neutropeni kommer läkaren att be dig lämna prov för regelbundna blodtest (för att kontrollera antalet vita blodceller) så ofta som varje vecka medan du behandlas med Ferriprox. Det är mycket viktigt att du kommer på dessa återbesök. Se påminnelsekortet för patient/vårdare

- som medföljer denna information. Om du får infektionssymtom som feber, halsont eller influensaliknande symtom ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- om du är HIV-positiv eller om din njur- eller leverfunktion är nedsatt kan läkaren rekommendera ytterligare tester.

Din läkare kommer också att be dig komma för provtagning för att kontrollera järnöverskottet i kroppen. Dessutom kanske han eller hon också ber dig genomgå en leverbiopsi.

Användning av andra läkemedel och Ferriprox

Ta inte läkemedel som orsakar neutropeni eller agranulocytos (se avsnittet ”Ta inte Ferriprox”). Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit, eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Ta inte aluminiumbaserade antacida (syraneutraliserande medel) samtidigt med Ferriprox.

Vänd dig till läkare eller apotekspersonal innan du tar vitamin C samtidigt med Ferriprox.

Graviditet och amning

Ta inte detta läkemedel om du är gravid eller om du försöker bli gravid. Detta läkemedel kan skada ditt barn allvarligt. Du måste använda ett effektivt preventivmedel medan du tar Ferriprox. Fråga din läkare vilken metod som är bäst för dig. Om du blir gravid medan du tar Ferriprox ska du genast sluta ta medicinen och meddela din läkare.

Ta inte Ferriprox om du ammar. Se påminnelsekortet för patient/vårdare som är bifogat denna bipacksedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Ej relevant.

3. Hur du tar Ferriprox

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Hur mycket Ferriprox du ska ta beror på din kroppsvikt. Vanlig dos är 25 mg/kg, 3 gånger per dag, för att nå en total daglig dos på 75 mg/kg. Den totala dagliga dosen ska inte överstiga 100 mg/kg. Ta den första dosen på morgonen, den andra dosen mitt på dagen och den tredje dosen på kvällen. Ferriprox kan tas med eller utan mat; det kan dock vara enklare att komma ihåg att ta Ferriprox om du tar det i samband med dina måltider.

Om du har tagit för stor mängd av Ferriprox

Det finns inga rapporter om akut överdos med Ferriprox. Om Du av en händelse har tagit mer än den föreskrivna doseringen ska Du kontakta Din läkare.

Om du har glömt att ta Ferriprox

Ferriprox är effektivast om du inte hoppar över någon dos. Om du glömmer att ta en dos, ta den så fort du kommer ihåg det och ta nästa dos vid vanlig tid. Om du skulle missa mer än en dos, ta inte dubbla doser för att kompensera de doser du glömt utan fortsatt enligt ditt vanliga schema. Ändra inte din dagliga dos utan att först tala med din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Den allvarligaste biverkningen av Ferriprox är ett mycket lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler). Detta tillstånd, som kallas svår neutropeni eller agranulocytos, har uppkommit hos 1 till 2 av

100 personer som tagit Ferriprox i kliniska studier. Ett lågt antal vita blodkroppar kan associeras med en allvarlig och potentiellt livshotande infektion. Rapportera omedelbart till läkaren alla symtom på infektion såsom: feber, halsont eller influensaliknande symtom.

Mycket vanliga biverkningar (kan påverka fler än 1 person av 10):

- buksmärta
- illamående
- kräkning
- rödaktig/brun missfärgning av urinen

Om du mår illa eller kräks kan det hjälpa att ta Ferriprox i samband med mat. Missfärgad urin är en mycket vanlig biverkning och är inte skadligt.

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 personer):

- lågt antal vita blodceller (agranulocytos och neutropeni)
- huvudvärk
- diarré
- ökning av leverenzymmer
- trötthet
- ökad aptit

Okänd frekvens (kan inte bedömas från tillgängliga uppgifter):

- allergiska reaktioner bl.a. hudutslag eller nässelfeber

Händelser med ledsmärta och svullnad varierade från lindrig smärta i en eller flera leder till allvarlig funktionsnedsättning. I de flesta fall försvann smärtan medan patienterna fortsatte att ta Ferriprox.

Neurologiska störningar (t.ex. skakningar, gångrubbningar, dubbelseende, ofrivilliga muskelsammandragningar, problem med rörelsekoordination) har setts hos barn som frivilligt förskrivits mer än dubbla den maximala rekommenderade dosen på 100 mg/kg/dag under flera år och har även setts hos barn vid standarddoser av deferipron. Barnen tillfrisknade från dessa symtom efter att Ferriprox satts ut.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ferriprox ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 30°C.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är deferipron. Varje tablett innehåller 500 mg deferipron.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: Mikrokristallin cellulose, Magnesiumstearat, Kolloidal kiseldioxid.

Tablettdragring: Hypromellos, Makrogol, Titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ferriprox-tabletterna är vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter som är märkta med ”APO” och ”500” på ena sidan och är släta på den andra. Tabletterna är skårade och kan brytas på mitten. Ferriprox är förpackat i flaskor om 100 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1638 722380

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Denna bipacksedeln ändrades senast .

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 722380

Bipacksedel: Information till användaren

Ferriprox 100 mg/ml oral lösning deferipron

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Bifogat denna bipacksedel finner du ett påminnelsekort för patient/vårdare. Du bör lossa kortet, fylla i det och läsa det noggrant. Du bör alltid ha kortet med dig.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Ferriprox är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ferriprox
3. Hur du tar Ferriprox
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ferriprox ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ferriprox är och vad det används för

Ferriprox innehåller den aktiva substansen deferipron. Ferriprox är ett läkemedel som avlägsnar järn från kroppen.

Ferriprox används för att behandla järnöverskott orsakat av upprepade blodtransfusioner hos patienter med thalassaemia major när gängse behandling med kelatkomplexbildare är kontraindicerad eller otillräcklig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ferriprox

Ta inte Ferriprox

- om du är allergisk mot deferipron eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du haft flera episoder av neutropeni (lågt antal vita blodceller [neutrofiler]).
- om du haft agranulocytos (mycket lågt antal vita blodceller [neutrofiler]).
- om du för närvarande tar läkemedel som ger upphov till neutropeni eller agranulocytos (se avsnittet "Andra läkemedel och Ferriprox").
- om du är gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet

- den allvarligaste biverkningen som kan uppkomma medan du tar Ferriprox är att antalet vita blodceller (neutrofiler) blir mycket lågt. Detta tillstånd, som kallas svår neutropeni eller agranulocytos, har uppkommit hos 1 till 2 av 100 personer som tagit Ferriprox i kliniska studier. Eftersom vita blodceller hjälper till att bekämpa infektion kan ett lågt neutrofilantal utsätta dig för risken att utveckla en allvarlig och eventuellt livshotande infektion. För att kontrollera att du inte får neutropeni kommer läkaren att be dig lämna prov för regelbundna blodtest (för att kontrollera antalet vita blodceller) så ofta som varje vecka medan du behandlas med Ferriprox. Det är mycket viktigt att du kommer på dessa återbesök. Se påminnelsekortet för patient/vårdare

- som medföljer denna information. Om du får infektionssymtom som feber, halsont eller influensaliknande symtom ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- om du är HIV-positiv eller om din njur- eller leverfunktion är nedsatt kan läkaren rekommendera ytterligare tester.

Din läkare kommer också att be dig komma för provtagning för att kontrollera järnöverskottet i kroppen. Dessutom kanske han eller hon också ber dig genomgå en leverbiopsi.

Användning av andra läkemedel och Ferriprox

Ta inte läkemedel som orsakar neutropeni eller agranulocytos (se avsnittet ”Ta inte Ferriprox”). Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar ,nyligen har tagit, eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Ta inte aluminiumbaserade antacida (syraneutraliserande medel) samtidigt med Ferriprox.

Vänd dig till läkare eller apotekspersonal innan du tar vitamin C samtidigt med Ferriprox.

Graviditet och amning

Ta inte detta läkemedel om du är gravid eller om du försöker bli gravid. Detta läkemedel kan skada ditt barn allvarligt. Du måste använda ett effektivt preventivmedel medan du tar Ferriprox. Fråga din läkare vilken metod som är bäst för dig. Om du blir gravid medan du tar Ferriprox ska du genast sluta ta medicinen och meddela din läkare.

Ta inte Ferriprox om du ammar. Se påminnelsekortet för patient/vårdare som är bifogat denna bipacksedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Ej relevant.

Viktig information om något av innehållsämnen i Ferriprox

Ferriprox oral lösning innehåller E110 (para-orange) som kan orsaka allergiska reaktioner.

3. Hur du tar Ferriprox

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Hur mycket Ferriprox du ska ta beror på din kroppsvikt. Vanlig dos är 25 mg/kg, 3 gånger per dag, för att nå en total daglig dos på 75 mg/kg. Den totala dagliga dosen ska inte överstiga 100 mg/kg. Använd mätkoppen för att mäta upp den mängd lösning som din läkare ordinerat. Ta den första dosen på morgonen, den andra dosen mitt på dagen och den tredje dosen på kvällen. Ferriprox kan tas med eller utan mat; det kan dock vara enklare att komma ihåg att ta Ferriprox om du tar det i samband med dina måltider.

Om du har tagit för stor mängd av Ferriprox

Det finns inga rapporter om akut överdos med Ferriprox. Om Du av en händelse har tagit mer än den föreskrivna doseringen ska Du kontakta Din läkare.

Om du har glömt att ta Ferriprox

Ferriprox är effektivast om du inte hoppar över någon dos. Om du glömmet att ta en dos, ta den så fort du kommer ihåg det och ta nästa dos vid vanlig tid. Om du skulle missa mer än en dos, ta inte dubbla doser för att kompensera de doser du glömt utan fortsatt enligt ditt vanliga schema. Ändra inte din dagliga dos utan att först tala med din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Den allvarligaste biverkningen av Ferriprox är ett mycket lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler). Detta tillstånd, som kallas svår neutropeni eller agranulocytos, har uppkommit hos 1 till 2 av 100 personer som tagit Ferriprox i kliniska studier. Ett lågt antal vita blodkroppar kan associeras med en allvarlig och potentiellt livshotande infektion. Rapportera omedelbart till läkaren alla symtom på infektion såsom: feber, halsont eller influensaliknande symtom.

Mycket vanliga biverkningar (kan påverka fler än 1 person av 10):

- buksmärta
- illamående
- kräkning
- rödaktig/brun missfärgning av urinen

Om du mår illa eller kräks kan det hjälpa att ta Ferriprox i samband med mat. Missfärgad urin är en mycket vanlig biverkning och är inte skadligt.

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 personer):

- lågt antal vita blodceller (agranulocytos och neutropeni)
- huvudvärk
- diarré
- ökning av leverenzymmer
- trötthet
- ökad aptit

Okänd frekvens (kan inte bedömas från tillgängliga uppgifter):

- allergiska reaktioner bl.a. hudutslag eller nässelfeber

Händelser med ledsmärta och svullnad varierade från lindrig smärta i en eller flera leder till allvarlig funktionsnedsättning. I de flesta fall försvann smärtan medan patienterna fortsatte att ta Ferriprox.

Neurologiska störningar (t.ex. skakningar, gångrubbningar, dubbelseende, ofrivilliga muskelsammandragningar, problem med rörelsekoordination) har setts hos barn som frivilligt förskrivits mer än dubbla den maximala rekommenderade dosen på 100 mg/kg/dag under flera år och har även setts hos barn vid standarddoser av deferipron. Barnen tillfrisknade från dessa symtom efter att Ferriprox satts ut.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ferriprox ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten och kartongen efter Utg.dat.

Skall användas inom 35 dagar efter att flaskan öppnats. Förvaras vid högst 30°C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Det aktiva innehållsämnet är deferipron. Varje ml oral lösning innehåller 100 mg deferipron.

De övriga innehållsämnen är: renat vatten; hydroxietylcellulosa; glycerol; koncentrerad saltsyra; artificiell körsbärssmak; pepparmintolja; para-orange (E110); sukralos (E955).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ferriprox oral lösning är en klar, rödorangefärgad vätska. Den levereras i flaskor med 250 ml eller 500 ml.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Innehavare av godkännande för tillverkning:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1638 722380

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Denna bipacksedeln ändrades senast .

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 722380

Bipacksedel: information till användaren

Ferriprox 1000 mg filmdragerade tabletter deferipron

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktigt för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Bifogat denna bipacksedel finner du ett påminnelsekort för patient/vårdare. Du bör lossa kortet, fylla i det och läsa det noggrant. Du bör alltid ha kortet med dig.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Ferriprox är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Ferriprox
3. Hur du tar Ferriprox
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Ferriprox ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Ferriprox är och vad det används för

Ferriprox innehåller den aktiva substansen deferipron. Ferriprox är ett läkemedel som avlägsnar järn från kroppen.

Ferriprox används för att behandla järnöverskott orsakat av upprepade blodtransfusioner hos patienter med thalassaemia major när gängse behandling med kelatkomplexbildare är kontraindicerad eller otillräcklig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Ferriprox

Ta inte Ferriprox

- om du är allergisk mot deferipron eller mot något av övriga innehållsämnen i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du haft flera episoder av neutropeni (lågt antal vita blodceller [neutrofiler]).
- om du haft agranulocytos (mycket lågt antal vita blodceller [neutrofiler]).
- om du för närvarande tar läkemedel som ger upphov till neutropeni eller agranulocytos (se avsnittet "Andra läkemedel och Ferriprox").
- om du är gravid eller ammar.

Varningar och försiktighet

- den allvarligaste biverkningen som kan uppkomma medan du tar Ferriprox är att antalet vita blodceller (neutrofiler) blir mycket lågt. Detta tillstånd, som kallas svår neutropeni eller agranulocytos, har uppkommit hos 1 till 2 av 100 personer som tagit Ferriprox i kliniska studier. Eftersom vita blodceller hjälper till att bekämpa infektion kan ett lågt neutrofilantal utsätta dig för risken att utveckla en allvarlig och eventuellt livshotande infektion. För att kontrollera att du inte får neutropeni kommer läkaren att be dig lämna prov för regelbundna blodtest (för att kontrollera antalet vita blodceller) så ofta som varje vecka medan du behandlas med Ferriprox. Det är mycket viktigt att du kommer på dessa återbesök. Se påminnelsekortet för patient/vårdare

- som medföljer denna information. Om du får infektionssymtom som feber, halsont eller influensaliknande symtom ska du omedelbart tala om det för din läkare.
- om du är HIV-positiv eller om din njur- eller leverfunktion är nedsatt kan läkaren rekommendera ytterligare tester.

Din läkare kommer också att be dig komma för provtagning för att kontrollera järnöverskottet i kroppen. Dessutom kanske han eller hon också ber dig genomgå en leverbiopsi.

Användning av andra läkemedel och Ferriprox

Ta inte läkemedel som orsakar neutropeni eller agranulocytos (se avsnittet ”Ta inte Ferriprox”). Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria sådana.

Ta inte aluminiumbaserade antacida (syraneutraliserande medel) samtidigt med Ferriprox.

Vänd dig till läkare eller apotekspersonal innan du tar vitamin C samtidigt med Ferriprox.

Graviditet och amning

Ta inte detta läkemedel om du är gravid eller om du försöker bli gravid. Detta läkemedel kan skada ditt barn allvarligt. Du måste använda ett effektivt preventivmedel medan du tar Ferriprox. Fråga din läkare vilken metod som är bäst för dig. Om du blir gravid medan du tar Ferriprox ska du genast sluta ta medicinen och meddela din läkare.

Ta inte Ferriprox om du ammar. Se påminnelsekortet för patient/vårdare som är bifogat denna bipacksedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Ej relevant.

3. Hur du tar Ferriprox

Ta alltid detta läkemedel exakt enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Hur mycket Ferriprox du ska ta beror på din kroppsvikt. Vanlig dos är 25 mg/kg, 3 gånger per dag, för att nå en total daglig dos på 75 mg/kg. Den totala dagliga dosen ska inte överstiga 100 mg/kg. Ta den första dosen på morgonen, den andra dosen mitt på dagen och den tredje dosen på kvällen. Ferriprox kan tas med eller utan mat; det kan dock vara enklare att komma ihåg att ta Ferriprox om du tar det i samband med dina måltider.

Om du har tagit för stor mängd av Ferriprox

Det finns inga rapporter om akut överdos med Ferriprox. Om Du av en händelse har tagit mer än den föreskrivna doseringen ska Du kontakta Din läkare.

Om du har glömt att ta Ferriprox

Ferriprox är effektivast om du inte hoppar över någon dos. Om du glömmet att ta en dos, ta den så fort du kommer ihåg det och ta nästa dos vid vanlig tid. Om du skulle missa mer än en dos, ta inte dubbla doser för att kompensera de doser du glömt utan fortsatt enligt ditt vanliga schema. Ändra inte din dagliga dos utan att först tala med din läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Den allvarligaste biverkningen av Ferriprox är ett mycket lågt antal vita blodkroppar (neutrofiler). Detta tillstånd, som kallas svår neutropeni eller agranulocytos, har uppkommit hos 1 till 2 av

100 personer som tagit Ferriprox i kliniska studier. Ett lågt antal vita blodkroppar kan associeras med en allvarlig och potentiellt livshotande infektion. Rapportera omedelbart till läkaren alla symtom på infektion såsom: feber, halsont eller influensaliknande symtom.

Mycket vanliga biverkningar (kan påverka fler än 1 personer av 10):

- buksmärta
- illamående
- kräkning
- rödaktig/brun missfärgning av urinen

Om du mår illa eller kräks kan det hjälpa att ta Ferriprox i samband med mat. Missfärgad urin är en mycket vanlig biverkning och är inte skadligt.

Vanliga biverkningar (kan påverka upp till 1 av 10 personer):

- lågt antal vita blodceller (agranulocytos och neutropeni)
- huvudvärk
- diarré
- ökning av leverenzymmer
- trötthet
- ökad aptit

Okänd frekvens (kan inte bedömas från tillgängliga uppgifter):

- allergiska reaktioner bl.a. hudutslag eller nässelfeber

Händelser med ledsmärta och svullnad varierade från lindrig smärta i en eller flera leder till allvarlig funktionsnedsättning. I de flesta fall försvann smärtan medan patienterna fortsatte att ta Ferriprox.

Neurologiska störningar (t.ex. skakningar, gångrubbningar, dubbelseende, ofrivilliga muskelsammandragningar, problem med rörelsekoordination) har setts hos barn som frivilligt förskrivits mer än dubbla den maximala rekommenderade dosen på 100 mg/kg/dag under flera år och har även setts hos barn vid standarddoser av deferipron. Barnen tillfrisknade från dessa symtom efter att Ferriprox satts ut.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [Appendix V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Ferriprox ska förvaras

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten efter Utg.dat.

Förvaras vid högst 30°C.

Gällande burk: Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Skall användas inom 50 dagar efter att burken öppnats.

Gällande blisterförpackningen: Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är deferipron.

Varje 1000 mg-tablett innehåller 1000 mg deferipron.

Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna: Metylcellulosa, Krosповidon, Magnesiumstearat.

Tablettdragring: Hypromellos, Hydroxipropylcellulosa, Makrogol, Titandioxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Ferriprox 1000 mg-tabletterna är vita till benvita, kapselformade, filmdragerade tabletter som är märkta med "APO" och "1000" på ena sidan och är släta på den andra. Tabletterna är skårade och kan brytas på mitten. Ferriprox finns förpackade i burkar om 50 tabletter, burkar om 100 tabletter och blisterförpackningar om 50 tabletter.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning:

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

Tillverkare ansvarig för frisläppande av tillverkningsatts:

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: +44 1638 722380

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1638 722380

Denna bipacksedeln ändrades senast .

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu/>.

PÅMINNELSEKORT FÖR PATIENT/VÅRDARE

| | |
|---|--|
| <p>((Framsida))</p> <p>Viktiga säkerhetspåminnelser för patienter som tar Ferriprox (deferipron)</p> <p>Ordinerande läkare: _____</p> <p>Telefonnummer: _____</p> | <p>((Baksida))</p> <p>FÖR KVINNOR I FERTIL ÅLDER</p> <p>Ta inte Ferriprox om du är gravid eller om du försöker bli gravid. Om Ferriprox tas under graviditet kan det orsaka allvarliga fosterskador.</p> <p>Du måste använda en effektiv preventivmetod medan du tar Ferriprox. Fråga din läkare vilken metod som passar bäst för dig. Om du blir gravid medan du tar Ferriprox, ska du omedelbart avbryta behandlingen och tala med din läkare. Ta inte Ferriprox om du ammar.</p> |
| <p>((Insida 1))</p> <p>KONTROLL AV ANTALET VITA BLODKROPPAR VID INTAG AV FERRIPROX</p> <p>Det finns en liten risk att du utvecklar agranulocytos (mycket lågt antal vita blodkroppar) när du tar Ferriprox, vilket kan leda till allvarliga infektioner. Även om agranulocytos endast påverkar 1 till 2 av 100 användare är det viktigt att göra regelbundna blodtester.</p> | <p>((Insida 2))</p> <p>Du skall göra följande:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Få ditt blod kontrollerat varje vecka.2. Kontakta din läkare direkt om du får feber, halsont eller influensaliknande symptom. |

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för deferipron är CHMP:s slutsatser följande:

Under granskningsperioden för denna periodiska säkerhetsrapport (PSUR) (2015-09-01 – 2016-08-31) ledde ett relevant fall till ändringen av ordalydelsen i den medicinska bedömningen:

Neurologiska störningar

Ett relevant fall av neurologisk störning har identifierats i litteraturen (Economou M et al, 2016¹): det rör en nioårig flicka med transfusionsberoende talassemi som upplevde myalgi, artralgi, beteendeförändringar, ångest, hypotoni, oförmåga att gå, hypertoni, dystymi och aptitlöshet under behandling med deferipron. Denna flicka hade fått deferipron vid 75 mg/kg/dag sedan sju års ålder. Hon fick samtidigt deferoxamin. Patienten tillfrisknade efter att deferipron satts ut. Hon var symtomfri inom sju månader med deferoxamin. Då deferipron åter sattes in på grund av en höjning av s-ferritinvärdet återkom hypertoni och gångsvårigheter inom några få veckor. Hennes tillstånd förbättrades efter att deferipron satts ut permanent. Baserat på detta relevanta fall och med tanke på att denna fråga redan har övervakats noga sedan föregående PSUR, har en uppdatering av produktinformationen rekommenderats med tillägg av en redogörelse avseende risken för ”neurologiska störningar vid rekommenderad dos hos barn” under den rekommenderade dosen i avsnitt 4.4 och 4.8 av produktresumén. Bipacksedeln uppdaterades i enlighet med detta, Mot bakgrund av presenterade data i den granskade periodiska säkerhetsrapporten ansåg därför PRAC (kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel) att en ändring av produktinformationen för läkemedel som innehåller deferipron var berättigad.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för deferipron anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller deferipron är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ändras.

¹ Economou M, et al. Neurological involvement in a thalassaemic child receiving deferiprone. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 38: 406, No. 5, Jul 2016.