

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete
Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete
Svaka tableta sadrži 500 mg deferiprona.

Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete
Svaka tableta sadrži 1000 mg deferiprona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete
Bijele do bjelkaste filmom obložene tablete oblika kapsule, s otisnutom oznakom „APO“ s jedne strane razdjelne crte i „500“ s druge strane na jednoj strani tablete, te bez oznaka s druge strane. Tableta ima razdjelnu crtu. Tableta se može razdijeliti na jednake polovice.

Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete
Bijele do bjelkaste filmom obložene tablete oblika kapsule, s otisnutom oznakom „APO“ s jedne strane razdjelne crte i „1000“ s druge strane na jednoj strani tablete, te bez oznaka s druge strane. Tableta ima razdjelnu crtu. Tableta se može razdijeliti na jednake polovice.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija Ferriproxom indicirana je za liječenje preopterećenja željezom u bolesnika s talasemijom major kada je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ili neodgovarajuća.

Ferriprox u kombinaciji s drugim kelatorom (vidjeti dio 4.4.) indiciran je kod bolesnika s talasemijom major kada je monoterapija s bilo kojim kelatorom željeza neučinkovita ili kada prevencija ili liječenje posljedica preopterećenja željezom opasnih po život (uglavnom srčano preopterećenje) opravdava brzu ili intenzivnu korekciju (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju deferipronom treba započeti i provoditi liječnik iskusan u liječenju bolesnika s talasemijom.

Doziranje

Deferipron se obično daje u dozi od 25 mg/kg tjelesne težine, peroralno, tri puta na dan, do ukupne dnevne doze od 75 mg/kg tjelesne težine. Dozu po kilogramu tjelesne težine treba izračunati do najbliže doze koja se postiže primjenom polovice tablete. Preporučene doze prema tjelesnoj težini, s porastom za po 10 kg, vidjeti u tablicama u nastavku.

Za određivanje doze od oko 75 mg/kg/dan, koristiti preporučeni broj tableta naveden u sljedećoj tablicama prema tjelesnoj težini bolesnika. Prikazani su primjeri tjelesne težine s porastom za po 10 kg.

Tablica doziranja za Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete

Tjelesna težina (kg)	Ukupna dnevna doza (mg)	Doza (mg, tri puta/dan)	Broj tableta (tri puta/dan)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

Tablica doziranja za Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete

Tjelesna težina (kg)	Ukupna dnevna doza (mg)	Broj tableta od 1000 mg*		
		Ujutro	U podne	Navečer
20	1500	0,5	0,5	0,5
30	2250	1,0	0,5	1,0
40	3000	1,0	1,0	1,0
50	3750	1,5	1,0	1,5
60	4500	1,5	1,5	1,5
70	5250	2,0	1,5	2,0
80	6000	2,0	2,0	2,0
90	6750	2,5	2,0	2,5

* broj tableta zaokružen na najbližu polovicu tablete

Ukupna dnevna doza iznad 100 mg/kg tjelesne težine se ne preporučuje zbog potencijalnog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 4.9).

Prilagodba doze

Učinak Ferriproxa na snižavanje razine željeza u tijelu izravno je ovisan o dozi i stupnju preopterećenja željezom. Nakon započinjanja terapije Ferriproxom preporučuje se praćenje koncentracija feritina u serumu, ili drugih pokazatelja opterećenja tijela željezom, svaka dva do tri mjeseca, radi procjene dugotrajne učinkovitosti režima kelacije u svrhu kontrole opterećenja tijela željezom. Prilagodbe doza treba raditi prema bolesnikovom individualnom odgovoru na liječenje i terapijskim ciljevima (održavanje ili snižavanje opterećenja tijela željezom). Ako mjerenja feritina u serumu padnu ispod 500 µg/l treba razmotriti prekid terapije deferipironom.

Prilagodbe doza kada se koristi s drugim kelatorima željeza

Kod bolesnika kod kojih je monoterapija neodgovarajuća, Ferriprox se može koristiti s deferoksaminom u standardnoj dozi (75 mg/kg/dan) ali doza ne bi smjela prijeći 100 mg/kg/dan.

U slučaju zatajenja srca inducirano željezom, potrebno je terapiji s deferoksaminom dodati Ferriprox od 75-100 mg/kg/dan. Potrebno je proučiti informacije o lijeku deferoksamina.

Istodobna primjena kelatora željeza se ne preporučuje kod bolesnika čiji serumski feritin padne ispod 500 µg/l radi rizika od prekomjernog uklanjanja željeza.

Pedijatrijska populacija

Dostupni podaci o primjeni deferiprona u djece u dobi od 6 do 10 godina su ograničeni, a nema podataka o primjeni deferiprona u djece mlađe od 6 godina starosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i farmakokinetika lijeka Ferriprox u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega nisu poznate.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i farmakokinetika lijeka Ferriprox u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu poznate.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Rekurentne epizode neutropenije u anamnezi.
- Agranulocitoza u anamnezi.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Zbog nepoznatog mehanizma nastanka neutropenije izazvane deferipronom, bolesnici ne smiju uzimati lijekove za koje je poznato da su povezani s neutropenijom ili lijekove koji mogu uzrokovati agranulocitozu (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neutropenija/agranulocitoza

Pokazano je da deferipron uzrokuje neutropeniju, uključujući agranulocitozu. Bolesniku se mora kontrolirati broj neutrofila svaki tjedan.

U kliničkim ispitivanjima tjedno praćenje broja neutrofila bilo je učinkovito u prepoznavanju slučajeva neutropenije i agranulocitoze koje su se povukle nakon što je liječenje prekinuto. Ako bolesnik razvije infekciju dok je na terapiji deferipronom, liječenje treba prekinuti i češće pratiti broj neutrofila. Bolesnicima treba savjetovati da odmah jave svom liječniku bilo koje simptome koji mogu upućivati na infekciju, poput vrućice, grlobolje ili simptoma nalik gripi.

Preporučeno liječenje slučajeva neutropenije navedeno je u nastavku. Preporučuje se da protokol takvog liječenja bude pripremljen prije početka liječenja deferipronom bilo kojeg bolesnika.

Liječenje deferipronom ne treba započinjati ako bolesnik ima neutropeniju. Rizik od agranulocitoze i neutropenije je viši ako su početne vrijednosti apsolutnog broja neutrofila (ABN) manje od $1,5 \times 10^9/l$.

U slučaju neutropenije:

Uputite bolesnika da odmah prekine uzimanje deferiprona i svih drugih lijekova koji mogu uzrokovati neutropeniju. Bolesniku treba savjetovati da ograniči kontakte s drugim osobama kako bi smanjio rizik od infekcije. Učinite kompletnu krvnu sliku (KKS), s brojem leukocita, korigiranim za prisutnost eritrocita s jezgrom, brojem neutrofila i brojem trombocita odmah nakon dijagnosticiranja događaja, a zatim je ponavljajte svakog dana. Nakon oporavka neutropenije preporučuje se kontrola KKS, broja leukocita, neutrofila i trombocita tijekom tri uzastopna tjedna kako bi se sa sigurnošću utvrdilo da se bolesnik u potpunosti oporavio. Ako se istodobno s neutropenijom razviju znakovi postojanja infekcije, potrebno je učiniti odgovarajuće mikrobiološke pretrage i dijagnostičke postupke, te uspostaviti odgovarajući terapijski režim.

U slučaju teške neutropenije ili agranulocitoze:

Slijedite gore navedene smjernice i primijenite odgovarajuću terapiju, poput faktora stimulacije granulocitnih kolonija, počevši istog dana kada se ovaj događaj utvrdi; primjenjujte svakog dana dok

se stanje ne poboljša. Osigurajte zaštitnu izolaciju bolesnika i ako je to klinički indicirano, hospitalizirajte bolesnika.

Dostupne su ograničene informacije koji se odnose na ponovnu primjenu deferiprona. Stoga se u slučaju neutropenije ponovna primjena ne preporučuje. U slučaju agranulocitoze ponovna primjena lijeka je kontraindicirana.

Karcinogenost/mutagenost

Imajući u vidu rezultate ispitivanja genotoksičnosti, karcinogeni potencijal deferiprona ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3).

Koncentracija Zn^{2+} u plazmi

Preporučuje se praćenje koncentracije Zn^{2+} u plazmi i u slučaju deficita njegova nadoknada.

HIV pozitivni ili drugi imunokompromitirani bolesnici

Nema dostupnih podataka o primjeni deferiprona u HIV pozitivnih ili drugih imunokompromitiranih bolesnika. Budući da deferipron može biti povezan s neutropenijom i agranulocitozom, u imunokompromitiranih bolesnika se ne smije započeti s terapijom osim ako se ne utvrdi da potencijalne koristi liječenja nadmašuju potencijalne rizike.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre i fibroza jetre

Nema dostupnih podataka o primjeni deferiprona u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez. Tijekom terapije deferipronom potrebno je pratiti funkciju bubrega i jetre u ovoj populaciji bolesnika. Ako postoji neprestano povišenje alanin-aminotransferaze (ALT) u serumu, treba razmotriti prekid terapije deferipronom.

U bolesnika s talasemijom postoji povezanost između fibroze jetre i preopterećenja željezom i/ili hepatitisa C. Mora se posebno paziti da kelacija željeza u bolesnika s hepatitisom C bude optimalna. U ovih se bolesnika preporučuje pažljivo praćenje histoloških promjena u jetri.

Promjena boje mokraće

Bolesnike treba informirati da njihova mokraća može promijeniti boju u crvenkasto/smeđu zbog izlučivanja kompleksa željezo-deferipron.

Neurološki poremećaji

Neurološki poremećaji opaženi su u djece koja su liječena s više od 2,5 puta većom dozom od maksimalno preporučene doze tijekom nekoliko godina, no opaženi su i kod standardnih doza deferiprona. Podsjećamo liječnike koji propisuju ovaj lijek da se primjena doza iznad 100 mg/kg/dan ne preporučuje. Treba prekinuti primjenu deferiprona ako se opaze neurološki poremećaji (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

U kombinaciji s drugim kelatorima željeza

Primjena kombinirane terapije treba se uzeti u obzir nakon procjene svakog pojedinog slučaja. Odgovor na terapiju treba se procjenjivati periodički, a pojavu štetnih događaja pažljivo nadzirati. Prijavljeni su smrtni slučajevi i situacije opasne po život (uzrokovane agranulocitozom) kada se deferipron koristio u kombinaciji s deferoksaminom. Kombinirana terapija s deferoksaminom ne preporučuje se ako je monoterapija s jednim od kelatora odgovarajuća ili ako serumski feritin padne ispod 500 $\mu\text{g/l}$. Dostupni su ograničeni podaci o kombiniranoj primjeni Ferriproxia i deferasiroksa, i potreban je oprez ako se razmatra primjena takve kombinacije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog nepoznatog mehanizma nastanka neutropenije izazvane deferipronom, bolesnici ne smiju uzimati lijekove za koje se zna da su povezani s neutropenijom ili lijekove koji mogu uzrokovati agranulocitozu (vidjeti dio 4.3).

Ipak, budući da se deferipron veže za katione metala, postoji mogućnost interakcija između deferiprona i lijekova koji ovise o prisutnosti trivalentnih kationa, poput antacida na bazi aluminija. Stoga se ne preporučuje uzimati istodobno antacide na bazi aluminija i deferipron.

Sigurnost istodobne primjene deferiprona i vitamina C nije formalno ispitana. Na temelju prijavljenih neželjenih interakcija koje mogu nastati između deferoksamina i vitamina C, potreban je oprez kod istodobne primjene deferiprona i vitamina C.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni deferiprona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Žene reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegnu trudnoću zbog klastogenih i teratogenih svojstava ovog lijeka. Ovim ženama treba savjetovati da koriste kontraceptivne mjere i moraju se savjetovati da odmah prekinu uzimanje deferiprona ako ostanu trudne ili planiraju zatrudnjati (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se deferipron u majčino mlijeko u ljudi. Nisu provedena prenatalna i postnatalna ispitivanja reprodukcije na životinjama. Žene koje doje ne smiju uzimati deferipron. Ako se liječenje na može izbjeći, dojenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu primijećeni učinci na plodnost ili rani embrionalni razvoj u životinja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom terapije deferipronom u kliničkim ispitivanjima bile su mučnina, povraćanje, bol u abdomenu i kromaturija, a prijavljene su u više od 10% bolesnika. Najozbiljnija nuspojava prijavljena u kliničkim ispitivanjima s deferipronom bila je agranulocitoza, definirana kao apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/l$, što se dogodilo kod otprilike 1% bolesnika. Manje teške epizode neutropenije prijavljene su kod otprilike 5% bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	VRLO ČESTO ($\geq 1/10$)	ČESTO ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	UČESTALOST NEPOZNATA
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija agranulocitoza	
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećan apetit	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina bol u abdomenu povraćanje	proljevanje	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	kromaturija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	
Pretrage		povišeni jetreni enzimi	

Opis odabranih nuspojava

Najozbiljnija nuspojava prijavljena u kliničkim ispitivanjima s deferipronom je agranulocitoza (neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$), s incidencijom od 1,1% (0,6 slučajeva na 100 bolesnika-godina liječenja) (vidjeti dio 4.4). Opažena incidencija manje teškog oblika neutropenije (neutrofili $< 1,5 \times 10^9/l$) je 4,9% (2,5 slučajeva na 100 bolesnika-godina). Ovu stopu treba promatrati u kontekstu podležće povišene incidencije neutropenije u bolesnika s talasemijom, osobito u onih s hipersplenizmom.

Epizode proljeva, većinom blagog i prolaznog, prijavljene su u bolesnika liječenih deferipronom. Gastrointestinalni učinci su učestaliji na početku terapije i kod većine bolesnika prolaze unutar nekoliko tjedana bez prekidanja liječenja. Kod nekih bolesnika može biti korisno smanjiti dozu deferiprona i zatim je postepeno povećavati do prvotne doze. Događaji artropatije, koji su se kretali u rasponu od blage boli u jednom ili više zglobova do teškog artritisa s izljevom i značajnom onesposobljenošću, također su prijavljeni u bolesnika liječenih deferipronom. Blage artropatije u pravilu su prolazne.

Povišene razine jetrenih enzima u serumu prijavljene su u nekih bolesnika koji su uzimali deferipron. U većine od tih bolesnika povišenje je bilo asimptomatsko i prolazno, a razine su se vratile na početne vrijednosti bez prekidanja uzimanja ili smanjenja doze deferiprona (vidjeti dio 4.4).

U nekih bolesnika javila se progresija fibroze povezana s povećanjem preopterećenja željezom ili hepatitisom C.

Niske razine cinka u plazmi povezane su s deferipronom u manjem broju bolesnika. Razine su se normalizirale peroralnim uzimanjem nadomjestaka cinka.

Neurološki poremećaji (poput cerebelarnih simptoma, diplopije, lateralnog nistagmusa, psihomotornog usporavanja, nevoljnih pokreta ruku i aksijalne hipotonije) opaženi su u djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od 2,5 puta veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina. Epizode hipotonije, nestabilnosti, nemogućnosti hodanja te hipertonije s nemogućnošću pokretanja udova prijavljene su kod djece u periodu nakon stavljanja lijeka u promet sa

standardnim dozama deferiprona. Neurološki poremećaji progresivno su se povlačili nakon prekida primjene deferiprona (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Sigurnosni profil kombinirane terapije (deferipron i deferoksamin) koji je opažen u kliničkim ispitivanjima, nakon stavljanja lijeka u promet ili u objavljenoj literaturi bio je u skladu s onim koji je opisan za monoterapiju.

Podaci iz objedinjene baze podataka o sigurnosti primjene dobivenih iz kliničkih ispitivanja (1343 bolesnik-godina izloženosti monoterapiji Ferriproxom i 244 bolesnik-godina izloženosti Ferriproxu i deferoksaminu) pokazali su statistički značajne ($p < 0,05$) razlike u incidenciji nuspojava koje se temelje na klasifikaciji organskih sustava za "srčane poremećaje", "poremećaje mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva" te "poremećaja bubrega i mokraćnog sustava". Incidencije "poremećaja mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva" te "poremećaja bubrega i mokraćnog sustava" bile su manje za vrijeme kombinirane terapije nego za vrijeme monoterapije, dok je incidencija "srčanih poremećaja" bila veća za vrijeme kombinirane terapije nego za vrijeme monoterapije. Veća stopa "srčanih poremećaja" prijavljenih za vrijeme kombinirane terapije nego za vrijeme monoterapije je možda uzrokovana većom incidencijom postojećih srčanih poremećaja kod bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju. Savjetuje se pažljivo motrenje srčanih događaja kod bolesnika koji primaju kombiniranu terapiju (vidjeti dio 4.4).

Incidencije nuspojava koje su se pojavile u 18 djece i 97 odraslih osoba liječenih kombiniranom terapijom nisu bile značajno različite između dvije dobne skupine osim incidencije artropatije (11,1% kod djece naspram niti jednog slučaja kod odraslih, $p = 0,02$). Procjena stope reakcija na 100 bolesnik-godina izloženosti pokazala je da je samo stopa proljeva bila značajno viša kod djece (11,1) nego kod odraslih (2,0, $p = 0,01$).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi akutnog predoziranja. Ipak, neurološki poremećaji (poput cerebelarnih simptoma, diplopije, lateralnog nistagmusa, psihomotornog usporavanja, nevoljnih pokreta ruku i aksijalne hipotonije) opaženi su u djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od 2,5 puta veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina. Neurološki poremećaji progresivno su se povlačili nakon prekida primjene deferiprona.

U slučaju predoziranja potreban je pomni klinički nadzor bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za kelaciju željeza, ATK oznaka: V03AC02

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentatni ligand koji se veže za željezo u molarnom omjeru 3:1.

Farmakodinamički učinci

Klinička ispitivanja pokazala su da je Ferriprox učinkovit u poboljšanju izlučivanja željeza, i da u dozi od 25 mg/kg tri puta na dan može spriječiti progresiju akumulacije željeza, a što je dokazivo mjerenjem feritina u serumu, u bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji. Podaci iz objavljen

literature o ispitivanjima ravnoteže željeza kod bolesnika s talasemijom major pokazuju da primjena Ferriproxa istodobno s deferoksaminom (istodobna primjena oba kelatora istog dana, bilo simultano ili jedan iza drugog, npr. Ferriprox tijekom dana a deferoksamin tijekom noći) potiče veće izlučivanje željeza nego bilo koji od lijekova primijenjen samostalno. Doze Ferriproxa u tim ispitivanjima bile su u rasponu od 50 do 100 mg/kg/dan, a doze deferoksamina od 40 do 60 mg/kg/dan. Ipak, kelacijska terapija ne mora nužno štiti protiv organskih oštećenja izazvanih željezom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja LA16-0102, LA-01 i LA08-9701 uspoređivala su djelotvornost Ferriproxa s deferoksaminom za kontrolu feritina u serumu u bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji. Ferriprox i deferoksamin bili su jednaki u poboljšanju stabilizacije ili redukcije opterećenja tijela željezom unatoč kontinuiranoj primjeni željeza u transfuzijama u ovih bolesnika (nije bilo razlike u udjelu bolesnika s negativnim trendom feritina u serumu između dviju liječenih skupina dobivene regresijskom analizom; $p > 0,05$).

Također je korištena i metoda magnetske rezonancije (MR), T2*, za kvantitativno određivanje opterećenja miokarda željezom. Preopterećenje željezom uzrokuje gubitak signala MR T2* ovisnog o koncentraciji, stoga povišeno željezo u miokardu smanjuje MR T2* vrijednosti miokarda. MR T2* vrijednosti miokarda manje od 20 ms predstavljaju preopterećenje srca željezom. Povećanje MR T2* vrijednosti tijekom liječenja ukazuju da se željezo uklanja iz srca. Dokumentirana je pozitivna korelacija između MR T2* vrijednosti i funkcije srca (mjerenjem ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF)).

Ispitivanje LA16-0102 uspoređivalo je djelotvornost Ferriproxa s onom deferoksamina u smanjivanju opterećenja srca željezom i poboljšanju funkcije srca (mjerenjem LVEF) u bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji. Šezdeset jedan bolesnik s preopterećenjem srca željezom, prethodno liječenih deferoksaminom, randomizirano je u skupinu koja je nastavila primati deferoksamin (prosječna doza 43 mg/kg/dan; $n=31$), odnosno u skupinu koja se prebacila na Ferriprox (prosječna doza 92 mg/kg/dan $n=29$). Tijekom 12-mjesečnog trajanja ispitivanja, Ferriprox je bio superiorniji od deferoksamina u smanjivanju opterećenja srca željezom. Srčana vrijednost T2* poboljšala se za više od 3 ms u bolesnika liječenih Ferriproxom u usporedbi s promjenom od oko 1 ms u bolesnika liječenih deferoksaminom. U istoj vremenskoj točki LVEF je porastao u odnosu na početnu vrijednost za $3,07 \pm 3,58$ apsolutnih jedinica (%) u skupini koja je primala Ferriprox i za $0,32 \pm 3,38$ apsolutnih jedinica (%) u skupini koja je primala deferoksamin (razlika između skupina; $p=0,003$).

Ispitivanje LA12-9907 uspoređivalo je preživljavanje, incidenciju bolesti srca i progresiju bolesti srca u 129 bolesnika s talasemijom major koji su liječeni najmanje 4 godine Ferriproxom ($n=54$) ili deferoksaminom ($n=75$). Krajnji kardijalni ishodi procjenjivani su na temelju ehokardiograma, elektrokardiograma, klasifikacije NYHA (New York Heart Association) i smrti zbog bolesti srca. Nije bilo značajne razlike u postotku bolesnika s disfunkcijom srca na prvoj procjeni (13% za Ferriprox naspram 16% za deferoksamin). Od bolesnika s disfunkcijom srca na prvoj procjeni kod niti jednog koji je liječen Ferriproxom, u usporedbi s četiri (33%) liječenih deferoksaminom, nije imalo pogoršanje njegovog srčanog statusa ($p=0,245$). Novodijagnosticirana disfunkcija srca utvrđena je u 13 (20,6%) bolesnika liječenih deferoksaminom i u 2 (4,3%) bolesnika liječenih Ferriproxom, a koji nisu imali bolest srca kod prve procjene ($p=0,013$). Sveukupno, pogoršanje disfunkcije srca od prve procjene dogodilo rjeđe u bolesnika liječenih Ferriproxom nego li u onih liječenih deferoksaminom (4% naspram 20%, $p=0,007$).

Podaci objavljeni u literaturi sukladni su rezultatima iz Apotex ispitivanja, pokazujući manje bolesti srca i/ili povećano preživljenje bolesnika liječenih Ferriproxom nego onih liječenih deferoksaminom.

Randomizirano, placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje procijenilo je učinak istodobne terapije s Ferriproxom i deferoksaminom kod bolesnika s talasemijom major, koji su prethodno primali standardnu kelacijsku monoterapiju sa supkutano primijenjenim deferoksaminom i imali su blago do umjereno srčano opterećenje željezom (T2* miokarda od 8 do 20 ms). Nakon randomizacije, 32 bolesnika primala su deferoksamin (34,9 mg/kg/dan tijekom 5 dana u tjednu) i Ferriprox (75 mg/kg/dan), a 33 bolesnika primala su monoterapiju deferoksaminom (43,4 mg/kg/dan tijekom

5 dana u tjednu). Nakon jedne godine terapije u ispitivanju, bolesnici na istodobnoj kelacijskoj terapiji doživjeli su značajno veće smanjenje serumskog feritina (1574 $\mu\text{g/l}$ do 598 $\mu\text{g/l}$ s istodobnom terapijom naspram 1379 $\mu\text{g/l}$ do 1146 $\mu\text{g/l}$ s monoterapijom deferoksaminom, $p < 0,001$), značajno veće smanjenje u opterećenju miokarda željezom, što je procijenjeno povećanjem u MR T2* (11,7 ms do 17,7 ms s istodobnom terapijom naspram 12,4 ms do 15,7 ms s monoterapijom deferoksaminom, $p = 0,02$) te značajno većim smanjenjem koncentracije željeza u jetri, također procijenjeno povećanjem u MR T2* (4,9 ms do 10,7 ms s istodobnom terapijom naspram 4,2 ms do 5,0 ms s monoterapijom deferoksamina, $p < 0,001$).

Ispitivanje LA37-1111 provedeno je kako bi se ocijenio učinak jedne terapijske (33 mg/kg) i suprat terapijske (50 mg/kg) oralne doze deferiprona na trajanje QT intervala srca kod zdravih ispitanika. Maksimalna razlika između LS srednjih vrijednosti terapijske doze i placeba bila je 3,01 ms (gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti: 5,01 ms), a između LS srednjih vrijednosti suprat terapijske doze i placeba bila je 5,23 ms (gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti: 7,19 ms). Zaključeno je da Ferriprox ne uzrokuje značajno produljenje QT intervala.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Deferipron se brzo apsorbira iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Vršna koncentracija u serumu dostiže se za 45 do 60 minuta nakon jednokratne doze u bolesnika natašte. To može biti produženo za 2 sata u bolesnika koji su jeli.

Nakon doze od 25 mg/kg, niže vršne koncentracije u serumu utvrđene su u nahranjenih bolesnika (85 $\mu\text{mol/l}$) nego u onih natašte (126 $\mu\text{mol/l}$), premda nije bilo smanjenja u količini apsorbiranog deferiprona ako se davao s hranom.

Biotransformacija

Deferipron se metabolizira prvenstveno na glukuronid konjugat. Ovaj metabolit nema sposobnost vezivanja željeza zbog inaktivacije 3-hidroksilne skupine deferiprona. Vršne koncentracije glukuronida u serumu nastupaju 2 do 3 sata nakon primjene deferiprona.

Eliminacija

U ljudi deferipron se uglavnom eliminira putem bubrega; prijavljeno je da se 75% do 90% unesene doze može se utvrditi u mokraći u prvih 24 sata, i to u obliku slobodnog deferiprona, metabolita glukuronida i kompleksa željezo-deferipron. Prijavljeno je da količina eliminacije putem stolice varira. Poluvijek eliminacije u većine bolesnika je 2 do 3 sata.

Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je otvoreno, nerandomizirano kliničko ispitivanje s paralelnim skupinama kako bi se procijenio učinak oštećenja funkcije bubrega na sigurnost, podnošljivost i farmakokinetiku jedne peroralne doze Ferriproxa od 33 mg/kg. Ispitanici su na temelju procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) bili podijeljeni u 4 skupine: zdravi dobrovoljci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²), ispitanici s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²), ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) i ispitanici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²). Sistemska izloženost deferipronu i njegovu metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu ocijenjena je pomoću farmakokinetičkih parametara C_{max} i AUC.

Bez obzira na stupanj oštećenja bubrega, većina doze Ferriproxa izlučuje se putem urina tijekom prvih 24 sata u obliku deferipron 3-*O*-glukuronida. Nije primijećen značajan učinak oštećenja bubrega na sistemska izloženost deferipronu. Sistemska izloženost neaktivnom 3-*O*-glukuronidu povećavala se sa smanjenjem eGFR-a. Na temelju rezultata ovog ispitivanja, nije potrebna prilagodba režima doziranja lijeka Ferriprox u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Sigurnost i farmakokinetika lijeka Ferriprox u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega nisu poznate.

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je otvoreno, nerandomizirano kliničko ispitivanje s paralelnim skupinama kako bi se procijenio učinak oštećenja funkcije jetre na sigurnost, podnošljivost i farmakokinetiku jedne peroralne doze Ferriproxa od 33 mg/kg. Ispitanici su, na temelju bodova prema Child-Pugh klasifikaciji, bili podijeljeni u 3 skupine: zdravi dobrovoljci, ispitanici s blagim oštećenjem funkcije jetre (stadij A: 5 - 6 bodova) i ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stadij B: 7 - 9 bodova). Sistemska izloženost deferipronu i njegovu metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu ocijenjena je pomoću farmakokinetičkih parametara C_{max} i AUC. Vrijednosti AUC-a deferiprona nisu se razlikovale unutar liječenih skupina, ali C_{max} je bio smanjen za 20% u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Vrijednost AUC-a deferipron-3-*O*-glukuronida smanjila se za 10%, a C_{max} -a za 20% u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Ozbiljan štetan događaj akutnog oštećenja jetre i bubrega primijećen je u jednog ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Na temelju rezultata ovog ispitivanja, nije potrebna prilagodba režima doziranja lijeka Ferriprox u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku deferiprona i deferipron 3-*O*-glukuronida nije procijenjen. Sigurnost i farmakokinetika lijeka Ferriprox u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nisu poznate.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja provedena su na životinjskim vrstama, uključujući miševе, štakore, kuniće, pse i majmune.

Najčešći nalazi u željezom ne opterećenih životinja pri dozama od 100 mg/kg/dan i više bili su hematološki učinci poput hipocelularnosti koštane srži i pada broja leukocita, eritrocita i/ili trombocita u perifernoј krvi.

Atrofija timusa, limfoidnog tkiva i testisa, te hipertrofija nadbubrežnih žlijezda prijavljeni su pri dozama od 100 mg/kg/dan ili višim u životinja ne opterećenih željezom.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti deferiprona na životinjama. Genotoksični potencijal deferiprona procijenjen je u seriji *in vitro* i *in vivo* testova. Deferipron nije pokazao izravna mutagena svojstva; međutim pokazao je klastogene karakteristike u testovima *in vitro* i *in vivo* na životinjama.

U reproduktivnim ispitivanjima deferipron je bio teratogen i embriotoksičan u željezom ne opterećenih skotnih ženki štakora i kunića u dozama niskim najmanje od 25 mg/kg/dan. Nisu uočeni učinci na plodnost ili rani embrionalni razvoj u željezom ne opterećenih mužjaka i ženki štakora koji su primali deferipron peroralno u dozama do 75 mg/kg dvaput dnevno kroz 28 dana (mužjaci) odnosno 2 tjedna (ženke) prije parenja, te do kraja parenja (mužjaci) odnosno tijekom rane gestacije (ženke). Za potvrdu parenja kod ženki je učinjen test odgođenog ciklusa estrusa pri svim dozama.

Nisu provedena prenatalna i postnatalna reproduktivna ispitivanja na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
magnezijev stearat
silicijev dioksid, koloidni

Ovojnica

hipromeloza
makrogol
titanijev dioksid

Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete

Jezgra tablete

metilceluloza USP A15LV
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica

hipromeloza 2910 USP/EP
hidroksipropilceluloza
makrogol
titanijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete

5 godina.

Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete

4 godine.

Nakon prvog otvaranja upotrijebiti unutar 50 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu.
Veličina pakiranja: 100 tableta.

Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) sa polipropilenskim zatvaračem sigurnim za djecu i sredstvom za sušenje.

Veličina pakiranja: 50 tableta.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete
EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete
EU/1/99/108/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. kolovoza 1999.
Datum posljednje obnove odobrenja: 25. kolovoza 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZIV LIJEKA

Ferriprox 100 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml oralne otopine sadrži 100 mg deferiprona (25 g deferiprona u 250 ml i 50 g deferiprona u 500 ml).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Svaki ml oralne otopine sadrži 0,4 mg boje *Sunset Yellow* (E110).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, crvenkasto narančasta tekućina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Monoterapija Ferriproxom indicirana je za liječenje preopterećenja željezom u bolesnika s talasemijom major kada je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ili neodgovarajuća.

Ferriprox u kombinaciji s drugim kelatorom (vidjeti dio 4.4.) indiciran je kod bolesnika s talasemijom major kada je monoterapija s bilo kojim kelatorom željeza neučinkovita ili kada prevencija ili liječenje posljedica preopterećenja željezom opasnih po život (uglavnom srčano preopterećenje) opravdava brzu ili intenzivnu korekciju (vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju deferipronom treba započeti i provoditi liječnik iskusan u liječenju bolesnika s talasemijom.

Doziranje

Deferipron se obično daje u dozi od 25 mg/kg tjelesne težine, peroralno, tri puta na dan, do ukupne dnevne doze od 75 mg/kg tjelesne težine. Dozu po kilogramu tjelesne težine treba izračunati do najbliže doze koja se postiže primjenom 2,5 ml. Preporučene doze prema tjelesnoj težini, s porastom za po 10 kg, vidjeti u tablici u nastavku.

Tablica doziranja

Za određivanje doze od oko 75 mg/kg/dan, koristiti preporučeni volumen oralne otopine naveden u sljedećoj tablici prema tjelesnoj težini bolesnika. Prikazani su primjeri tjelesne težine s porastom za po 10 kg.

Tjelesna težina (kg)	Ukupna dnevna doza (mg)	Doza (mg, tri puta/dan)	ml oralne otopine (tri puta/dan)
20	1500	500	5,0
30	2250	750	7,5
40	3000	1000	10,0
50	3750	1250	12,5
60	4500	1500	15,0
70	5250	1750	17,5
80	6000	2000	20,0
90	6750	2250	22,5

Ukupna dnevna doza iznad 100 mg/kg tjelesne težine se ne preporučuje zbog potencijalnog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 4.9).

Prilagodba doze

Učinak Ferriproxa na snižavanje razine željeza u tijelu izravno je ovisan o dozi i stupnju preopterećenja željezom. Nakon započinjanja terapije Ferriproksom preporučuje se praćenje koncentracija feritina u serumu, ili drugih pokazatelja opterećenja tijela željezom, svaka dva do tri mjeseca, radi procjene dugotrajne učinkovitosti režima kelacije u svrhu kontrole opterećenja tijela željezom. Prilagodbe doza treba raditi prema bolesnikovom individualnom odgovoru na liječenje i terapijskim ciljevima (održavanje ili snižavanje opterećenja tijela željezom). Ako mjerenja feritina u serumu padnu ispod 500 µg/l treba razmotriti prekid terapije deferipironom.

Prilagodbe doza kada se koristi s drugim kelatorima željeza

Kod bolesnika kod kojih je monoterapija neodgovarajuća, Ferriprox se može koristiti s deferoksaminom u standardnoj dozi (75 mg/kg/dan) ali doza ne bi smjela prijeći 100 mg/kg/dan.

U slučaju zatajenja srca induciranog željezom, potrebno je terapiji s deferoksaminom dodati Ferriprox od 75-100 mg/kg/dan. Potrebno je proučiti informacije o lijeku deferoksamina.

Istodobna primjena kelatora željeza se ne preporučuje kod bolesnika čiji serumski feritin padne ispod 500 µg/l radi rizika od prekomjernog uklanjanja željeza.

Pedijatrijska populacija

Dostupni podaci o primjeni deferiprona u djece u dobi od 6 do 10 godina su ograničeni, a nema podataka o primjeni deferiprona u djece mlađe od 6 godina starosti.

Oštećenje funkcije bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i farmakokinetika lijeka Ferriprox u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega nisu poznate.

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i farmakokinetika lijeka Ferriprox u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu poznate.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Rekurentne epizode neutropenije u anamnezi.
- Agranulocitoza u anamnezi.
- Trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- Dojenje (vidjeti dio 4.6).
- Zbog nepoznatog mehanizma nastanka neutropenije izazvane deferipronom, bolesnici ne smiju uzimati lijekove za koje je poznato da su povezani s neutropenijom ili lijekove koji mogu uzrokovati agranulocitozu (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Neutropenija/agranulocitoza

Pokazano je da deferipron uzrokuje neutropeniju, uključujući agranulocitozu. Bolesniku se mora kontrolirati broj neutrofila svaki tjedan.

U kliničkim ispitivanjima tjedno praćenje broja neutrofila bilo je učinkovito u prepoznavanju slučajeva neutropenije i agranulocitoze koje su se povukle nakon što je liječenje prekinuto. Ako bolesnik razvije infekciju dok je na terapiji deferipronom, liječenje treba prekinuti i češće pratiti broj neutrofila. Bolesnicima treba savjetovati da odmah jave svom liječniku bilo koje simptome koji mogu upućivati na infekciju, poput vrućice, grlobolje ili simptoma nalik gripi.

Preporučeno liječenje slučajeva neutropenije navedeno je u nastavku. Preporučuje se da protokol takvog liječenja bude pripremljen prije početka liječenja deferipronom bilo kojeg bolesnika.

Liječenje deferipronom ne treba započinjati ako bolesnik ima neutropeniju. Rizik od agranulocitoze i neutropenije je viši ako su početne vrijednosti apsolutnog broja neutrofila (ABN) manje od $1,5 \times 10^9/l$.

U slučaju neutropenije:

Uputite bolesnika da odmah prekine uzimanje deferiprona i svih drugih lijekova koji mogu uzrokovati neutropeniju. Bolesniku treba savjetovati da ograniči kontakte s drugim osobama kako bi smanjio rizik od infekcije. Učinite kompletnu krvnu sliku (KKS), s brojem leukocita, korigiranim za prisutnost eritrocita s jezgrom, brojem neutrofila i brojem trombocita odmah nakon dijagnosticanja događaja, a zatim je ponavljajte svakog dana. Nakon oporavka neutropenije preporučuje se kontrola KKS, broja leukocita, neutrofila i trombocita tijekom tri uzastopna tjedna kako bi se sa sigurnošću utvrdilo da se bolesnik u potpunosti oporavio. Ako se istodobno s neutropenijom razviju znakovi postojanja infekcije, potrebno je učiniti odgovarajuće mikrobiološke pretrage i dijagnostičke postupke, te uspostaviti odgovarajući terapijski režim.

U slučaju teške neutropenije ili agranulocitoze:

Slijedite gore navedene smjernice i primijenite odgovarajuću terapiju, poput faktora stimulacije granulocitnih kolonija, počevši istog dana kada se ovaj događaj utvrdi; primjenjujte svakog dana dok se stanje ne poboljša. Osigurajte zaštitnu izolaciju bolesnika i ako je to klinički indicirano, hospitalizirajte bolesnika.

Dostupne su ograničene informacije koji se odnose na ponovnu primjenu deferiprona. Stoga se u slučaju neutropenije ponovna primjena ne preporučuje. U slučaju agranulocitoze ponovna primjena lijeka je kontraindicirana.

Karcinogenost/mutagenost

Imajući u vidu rezultate ispitivanja genotoksičnosti, karcinogeni potencijal deferiprona ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3).

Koncentracija Zn^{2+} u plazmi

Preporučuje se praćenje koncentracije Zn^{2+} u plazmi i u slučaju deficita njegova nadoknada.

HIV pozitivni ili drugi imunokompromitirani bolesnici

Nema dostupnih podataka o primjeni deferiprona u HIV pozitivnih ili drugih imunološki kompromitiranih bolesnika. Budući da deferipron može biti povezan s neutropenijom i agranulocitozom, u imunokompromitiranih bolesnika se ne smije započeti s terapijom osim ako se ne utvrdi da potencijalne koristi liječenja nadmašuju potencijalne rizike.

Oštećenje funkcije bubrega ili jetre i fibroza jetre

Nema dostupnih podataka o primjeni deferiprona u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez. Tijekom terapije deferipronom potrebno je pratiti funkciju bubrega i jetre u ovoj populaciji bolesnika. Ako postoji neprestano povišenje alanin-aminotransferaze (ALT) u serumu, treba razmotriti prekid terapije deferipronom.

U bolesnika s talasemijom postoji povezanost između fibroze jetre i preopterećenja željezom i/ili hepatitisa C. Mora se posebno paziti da kelacija željeza u bolesnika s hepatitisom C bude optimalna. U ovih se bolesnika preporučuje pažljivo praćenje histoloških promjena u jetri.

Promjena boje mokraće

Bolesnike treba informirati da njihova mokraća može promijeniti boju u crvenkasto/smeđu zbog izlučivanja kompleksa željezo-deferipron.

Neurološki poremećaji

Neurološki poremećaji opaženi su u djece koja su liječena s više od 2,5 puta većom dozom od maksimalno preporučene doze tijekom nekoliko godina, no opaženi su i kod standardnih doza deferiprona. Podsjećamo liječnike koji propisuju ovaj lijek da se primjena doza iznad 100 mg/kg/dan ne preporučuje. Treba prekinuti primjenu deferiprona ako se opaze neurološki poremećaji (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

U kombinaciji s drugim kelatorima željeza

Primjena kombinirane terapije treba se uzeti u obzir nakon procjene svakog pojedinog slučaja. Odgovor na terapiju treba se procjenjivati periodički, a pojavu štetnih događaja pažljivo nadzirati. Prijavljeni su smrtni slučajevi i situacije opasne po život (uzrokovane agranulocitozom) kada se deferipron koristio u kombinaciji s deferoksaminom. Kombinirana terapija s deferoksaminom ne preporučuje se ako je monoterapija s jednim od kelatora odgovarajuća ili ako serumski feritin padne ispod 500 µg/l. Dostupni su ograničeni podaci o kombiniranoj primjeni Ferriproxa i deferasiroksa, i potreban je oprez ako se razmatra primjena takve kombinacije.

Pomoćne tvari

Ferriprox oralna otopina sadrži bojilo Sunset Yellow (E110) koje može uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Zbog nepoznatog mehanizma nastanka neutropenije izazvane deferipronom, bolesnici ne smiju uzimati lijekove za koje se zna da su povezani s neutropenijom ili lijekove koji mogu uzrokovati agranulocitozu (vidjeti dio 4.3).

Ipak, budući da se deferipron veže za katione metala, postoji mogućnost interakcija između deferiprona i lijekova koji ovise o prisutnosti trivalentnih kationa, poput antacida na bazi aluminija. Stoga se ne preporučuje uzimati istodobno antacide na bazi aluminija i deferipron.

Sigurnost istodobne primjene deferiprona i vitamina C nije formalno ispitana. Na temelju prijavljenih neželjenih interakcija koje mogu nastati između deferoksamina i vitamina C, potreban je oprez kod istodobne primjene deferiprona i vitamina C.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni deferiprona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Žene reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegnu trudnoću zbog klastogenih i teratogenih svojstava ovog lijeka. Ovim ženama treba savjetovati da koriste kontraceptivne mjere i moraju se savjetovati da odmah prekinu uzimanje deferiprona ako ostanu trudne ili planiraju zatrudnjati (vidjeti dio 4.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se deferipron u majčino mlijeko u ljudi. Nisu provedena prenatalna i postnatalna ispitivanja reprodukcije na životinjama. Žene koje doje ne smiju uzimati deferipron. Ako se liječenje na može izbjeći, dojenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Nisu primijećeni učinci na plodnost ili rani embrionalni razvoj u životinja (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom terapije deferipronom u kliničkim ispitivanjima bile su mučnina, povraćanje, bol u abdomenu i kromaturija, a prijavljene su u više od 10% bolesnika. Najozbiljnija nuspojava prijavljena u kliničkim ispitivanjima s deferipronom bila je agranulocitoza, definirana kao apsolutni broj neutrofila manji od $0,5 \times 10^9/l$, što se dogodilo kod otprilike 1% bolesnika. Manje teške epizode neutropenije prijavljene su kod otprilike 5% bolesnika.

Tablični prikaz nuspojava

Učestalosti nuspojava: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), nepoznato (ne može se utvrditi iz dostupnih podataka).

KLASIFIKACIJA ORGANSKIH SUSTAVA	VRLO ČESTO ($\geq 1/10$)	ČESTO ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	UČESTALOST NEPOZNATA
Poremećaji krvi i limfnog sustava		neutropenija agranulocitoza	
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećan apetit	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina bol u abdomenu povraćanje	proljevi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	kromaturija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	
Pretrage		povišeni jetreni enzimi	

Opis odabranih nuspojava

Najozbiljnija nuspojava prijavljena u kliničkim ispitivanjima s deferipronom je agranulocitoza (neutrofili $< 0,5 \times 10^9/l$), s incidencijom od 1,1% (0,6 slučajeva na 100 bolesnika-godina liječenja) (vidjeti dio 4.4). Opažena incidencija manje teškog oblika neutropenije (neutrofili $< 1,5 \times 10^9/l$) je 4,9% (2,5 slučajeva na 100 bolesnika-godina). Ovu stopu treba promatrati u kontekstu podležće povišene incidencije neutropenije u bolesnika s talasemijom, osobito u onih s hipersplenizmom.

Epizode proljeva, većinom blagog i prolaznog, prijavljene su u bolesnika liječenih deferipronom. Gastrointestinalni učinci su učestaliji na početku terapije i kod većine bolesnika prolaze unutar nekoliko tjedana bez prekidanja liječenja. Kod nekih bolesnika može biti korisno smanjiti dozu deferiprona i zatim je postepeno povećavati do prvotne doze. Događaji artropatije, koji su se kretali u rasponu od blage boli u jednom ili više zglobova do teškog artritisa s izljevom i značajnom onesposobljenošću, također su prijavljeni u bolesnika liječenih deferipronom. Blage artropatije u pravilu su prolazne.

Povišene razine jetrenih enzima u serumu prijavljene su u nekih bolesnika koji su uzimali deferipron. U većine od tih bolesnika povišenje je bilo asimptomatsko i prolazno, a razine su se vratile na početne vrijednosti bez prekidanja uzimanja ili smanjenja doze deferiprona (vidjeti dio 4.4).

U nekih bolesnika javila se progresija fibroze povezana s povećanjem preopterećenja željezom ili hepatitisom C.

Niske razine cinka u plazmi povezane su s deferipronom u manjem broju bolesnika. Razine su se normalizirale peroralnim uzimanjem nadomjestaka cinka.

Neurološki poremećaji (poput cerebelarnih simptoma, diplopije, lateralnog nistagmusa, psihomotornog usporavanja, nevoljnih pokreta ruku i aksijalne hipotonije) opaženi su u djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od 2,5 puta veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina. Epizode hipotonije, nestabilnosti, nemogućnosti hodanja te hipertenzije s nemogućnošću pokretanja udova prijavljene su kod djece u periodu nakon stavljanja lijeka u promet sa

standardnim dozama deferiprona. Neurološki poremećaji progresivno su se povlačili nakon prekida primjene deferiprona (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Sigurnosni profil kombinirane terapije (deferipron i deferoksamin) koji je opažen u kliničkim ispitivanjima, nakon stavljanja lijeka u promet ili u objavljenoj literaturi bio je u skladu s onim koji je opisan za monoterapiju.

Podaci iz objedinjene baze podataka o sigurnosti primjene dobivenih iz kliničkih ispitivanja (1343 bolesnik-godina izloženosti monoterapiji Ferriproxom i 244 bolesnik-godina izloženosti Ferriproxu i deferoksaminu) pokazali su statistički značajne ($p < 0,05$) razlike u incidenciji nuspojava koje se temelje na klasifikaciji organskih sustava za "srčane poremećaje", "poremećaje mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva" te "poremećaja bubrega i mokraćnog sustava". Incidencije "poremećaja mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva" te "poremećaja bubrega i mokraćnog sustava" bile su manje za vrijeme kombinirane terapije nego za vrijeme monoterapije, dok je incidencija "srčanih poremećaja" bila veća za vrijeme kombinirane terapije nego za vrijeme monoterapije. Veća stopa "srčanih poremećaja" prijavljenih za vrijeme kombinirane terapije nego za vrijeme monoterapije je možda uzrokovana većom incidencijom postojećih srčanih poremećaja kod bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju. Savjetuje se pažljivo motrenje srčanih događaja kod bolesnika koji primaju kombiniranu terapiju (vidjeti dio 4.4).

Incidencije nuspojava koje su se pojavile u 18 djece i 97 odraslih osoba liječenih kombiniranom terapijom nisu bile značajno različite između dvije dobne skupine osim incidencije artropatije (11,1% kod djece naspram niti jednog slučaja kod odraslih, $p = 0,02$). Procjena stope reakcija na 100 bolesnik-godina izloženosti pokazala je da je samo stopa proljeva bila značajno viša kod djece (11,1) nego kod odraslih (2,0, $p = 0,01$).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljeni slučajevi akutnog predoziranja. Ipak, neurološki poremećaji (poput cerebelarnih simptoma, diplopije, lateralnog nistagmusa, psihomotornog usporavanja, nevoljnih pokreta ruku i aksijalne hipotonije) opaženi su u djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od 2,5 puta veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina. Neurološki poremećaji progresivno su se povlačili nakon prekida primjene deferiprona.

U slučaju predoziranja potreban je pomni klinički nadzor bolesnika.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za kelaciju željeza, ATK oznaka: V03AC02

Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentatni ligand koji se veže za željezo u molarnom omjeru 3:1.

Farmakodinamički učinci

Klinička ispitivanja pokazala su da je Ferriprox učinkovit u poboljšanju izlučivanja željeza, i da u dozi od 25 mg/kg tri puta na dan može spriječiti progresiju akumulacije željeza, a što je dokazivo mjerenjem feritina u serumu, u bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji. Podaci iz objavljen

literature o ispitivanjima ravnoteže željeza kod bolesnika s talasemijom major pokazuju da primjena Ferriproxa istodobno s deferoksaminom (istodobna primjena oba kelatora istog dana, bilo simultano ili jedan iza drugog, npr. Ferriprox tijekom dana a deferoksamin tijekom noći) potiče veće izlučivanje željeza nego bilo koji od lijekova primijenjen samostalno. Doze Ferriproxa u tim ispitivanjima bile su u rasponu od 50 do 100 mg/kg/dan, a doze deferoksamina od 40 do 60 mg/kg/dan. Ipak, kelacijska terapija ne mora nužno štiti protiv organskih oštećenja izazvanih željezom.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja LA16-0102, LA-01 i LA08-9701 uspoređivala su djelotvornost Ferriproxa s deferoksaminom za kontrolu feritina u serumu u bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji. Ferriprox i deferoksamin bili su jednaki u poboljšanju stabilizacije ili redukcije opterećenja tijela željezom unatoč kontinuiranoj primjeni željeza u transfuzijama u ovih bolesnika (nije bilo razlike u udjelu bolesnika s negativnim trendom feritina u serumu između dviju liječenih skupina dobivene regresijskom analizom; $p > 0,05$).

Također je korištena i metoda magnetske rezonancije (MR), T2*, za kvantitativno određivanje opterećenja miokarda željezom. Preopterećenje željezom uzrokuje gubitak signala MR T2* ovisnog o koncentraciji, stoga povišeno željezo u miokardu smanjuje MR T2* vrijednosti miokarda. MR T2* vrijednosti miokarda manje od 20 ms predstavljaju preopterećenje srca željezom. Povećanje MR T2* vrijednosti tijekom liječenja ukazuju da se željezo uklanja iz srca. Dokumentirana je pozitivna korelacija između MR T2* vrijednosti i funkcije srca (mjerenjem ejekcijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF)).

Ispitivanje LA16-0102 uspoređivalo je djelotvornost Ferriproxa s onom deferoksamina u smanjivanju opterećenja srca željezom i poboljšanju funkcije srca (mjerenjem LVEF) u bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji. Šezdeset jedan bolesnik s preopterećenjem srca željezom, prethodno liječenih deferoksaminom, randomizirano je u skupinu koja je nastavila primati deferoksamin (prosječna doza 43 mg/kg/dan; $n=31$), odnosno u skupinu koja se prebacila na Ferriprox (prosječna doza 92 mg/kg/dan $n=29$). Tijekom 12-mjesečnog trajanja ispitivanja, Ferriprox je bio superiorniji od deferoksamina u smanjivanju opterećenja srca željezom. Srčana vrijednost T2* poboljšala se za više od 3 ms u bolesnika liječenih Ferriproxom u usporedbi s promjenom od oko 1 ms u bolesnika liječenih deferoksaminom. U istoj vremenskoj točki LVEF je porastao u odnosu na početnu vrijednost za $3,07 \pm 3,58$ apsolutnih jedinica (%) u skupini koja je primala Ferriprox i za $0,32 \pm 3,38$ apsolutnih jedinica (%) u skupini koja je primala deferoksamin (razlika između skupina; $p=0,003$).

Ispitivanje LA12-9907 uspoređivalo je preživljavanje, incidenciju bolesti srca i progresiju bolesti srca u 129 bolesnika s talasemijom major koji su liječeni najmanje 4 godine Ferriproxom ($n=54$) ili deferoksaminom ($n=75$). Krajnji kardijalni ishodi procjenjivani su na temelju ehokardiograma, elektrokardiograma, klasifikacije NYHA (New York Heart Association) i smrti zbog bolesti srca. Nije bilo značajne razlike u postotku bolesnika s disfunkcijom srca na prvoj procjeni (13% za Ferriprox naspram 16% za deferoksamin). Od bolesnika s disfunkcijom srca na prvoj procjeni kod niti jednog koji je liječen Ferriproxom, u usporedbi s četiri (33%) liječenih deferoksaminom, nije imalo pogoršanje njegovog srčanog statusa ($p=0,245$). Novodijagnosticirana disfunkcija srca utvrđena je u 13 (20,6%) bolesnika liječenih deferoksaminom i u 2 (4,3%) bolesnika liječenih Ferriproxom, a koji nisu imali bolest srca kod prve procjene ($p=0,013$). Sveukupno, pogoršanje disfunkcije srca od prve procjene dogodilo rjeđe u bolesnika liječenih Ferriproxom nego li u onih liječenih deferoksaminom (4% naspram 20%, $p=0,007$).

Podaci objavljeni u literaturi sukladni su rezultatima iz Apotex ispitivanja, pokazujući manje bolesti srca i/ili povećano preživljenje bolesnika liječenih Ferriproxom nego onih liječenih deferoksaminom.

Randomizirano, placebo kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje procijenilo je učinak istodobne terapije s Ferriproxom i deferoksaminom kod bolesnika s talasemijom major, koji su prethodno primali standardnu kelacijsku monoterapiju sa supkutano primijenjenim deferoksaminom i imali su blago do umjereno srčano opterećenje željezom (T2* miokarda od 8 do 20 ms). Nakon randomizacije, 32 bolesnika primala su deferoksamin (34,9 mg/kg/dan tijekom 5 dana u tjednu) i Ferriprox (75 mg/kg/dan), a 33 bolesnika primala su monoterapiju deferoksaminom (43,4 mg/kg/dan tijekom

5 dana u tjednu). Nakon jedne godine terapije u ispitivanju, bolesnici na istodobnoj kelacijskoj terapiji doživjeli su značajno veće smanjenje serumskog feritina (1574 $\mu\text{g/l}$ do 598 $\mu\text{g/l}$ s istodobnom terapijom naspram 1379 $\mu\text{g/l}$ do 1146 $\mu\text{g/l}$ s monoterapijom deferoksaminom, $p < 0,001$), značajno veće smanjenje u opterećenju miokarda željezom, što je procijenjeno povećanjem u MR T2* (11,7 ms do 17,7 ms s istodobnom terapijom naspram 12,4 ms do 15,7 ms s monoterapijom deferoksaminom, $p = 0,02$) te značajno većim smanjenjem koncentracije željeza u jetri, također procijenjeno povećanjem u MR T2* (4,9 ms do 10,7 ms s istodobnom terapijom naspram 4,2 ms do 5,0 ms s monoterapijom deferoksamina, $p < 0,001$).

Ispitivanje LA37-1111 provedeno je kako bi se ocijenio učinak jedne terapijske (33 mg/kg) i suprat terapijske (50 mg/kg) oralne doze deferiprona na trajanje QT intervala srca kod zdravih ispitanika. Maksimalna razlika između LS srednjih vrijednosti terapijske doze i placeba bila je 3,01 ms (gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti: 5,01 ms), a između LS srednjih vrijednosti suprat terapijske doze i placeba bila je 5,23 ms (gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti: 7,19 ms). Zaključeno je da Ferriprox ne uzrokuje značajno produljenje QT intervala.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Deferipron se brzo apsorbira iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Vršna koncentracija u serumu dostiže se za 45 do 60 minuta nakon jednokratne doze u bolesnika natašte. To može biti produženo za 2 sata u bolesnika koji su jeli.

Nakon doze od 25 mg/kg, niže vršne koncentracije u serumu utvrđene su u nahranjenih bolesnika (85 $\mu\text{mol/l}$) nego u onih natašte (126 $\mu\text{mol/l}$), premda nije bilo smanjenja u količini apsorbiranog deferiprona ako se davao s hranom.

Biotransformacija

Deferipron se metabolizira prvenstveno na glukuronid konjugat. Ovaj metabolit nema sposobnost vezivanja željeza zbog inaktivacije 3-hidroksilne skupine deferiprona. Vršne koncentracije glukuronida u serumu nastupaju 2 do 3 sata nakon primjene deferiprona.

Eliminacija

U ljudi deferipron se uglavnom eliminira putem bubrega; prijavljeno je da se 75% do 90% unesene doze može se utvrditi u mokraći u prvih 24 sata, i to u obliku slobodnog deferiprona, metabolita glukuronida i kompleksa željezo-deferipron. Prijavljeno je da količina eliminacije putem stolice varira. Poluvijek eliminacije u većine bolesnika je 2 do 3 sata.

Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je otvoreno, nerandomizirano kliničko ispitivanje s paralelnim skupinama kako bi se procijenio učinak oštećenja funkcije bubrega na sigurnost, podnošljivost i farmakokinetiku jedne peroralne doze Ferriproxa od 33 mg/kg. Ispitanici su na temelju procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) bili podijeljeni u 4 skupine: zdravi dobrovoljci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²), ispitanici s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²), ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) i ispitanici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²). Sistemska izloženost deferipronu i njegovu metabolitu deferipron 3-O-glukuronidu ocijenjena je pomoću farmakokinetičkih parametara C_{max} i AUC.

Bez obzira na stupanj oštećenja bubrega, većina doze Ferriproxa izlučuje se putem urina tijekom prvih 24 sata u obliku deferipron 3-O-glukuronida. Nije primijećen značajan učinak oštećenja bubrega na sistemska izloženost deferipronu. Sistemska izloženost neaktivnom 3-O-glukuronidu povećavala se sa smanjenjem eGFR-a. Na temelju rezultata ovog ispitivanja, nije potrebna prilagodba režima doziranja lijeka Ferriprox u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Sigurnost i farmakokinetika lijeka Ferriprox u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega nisu poznate.

Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je otvoreno, nerandomizirano kliničko ispitivanje s paralelnim skupinama kako bi se procijenio učinak oštećenja funkcije jetre na sigurnost, podnošljivost i farmakokinetiku jedne peroralne doze Ferriproxa od 33 mg/kg. Ispitanici su, na temelju bodova prema Child-Pugh klasifikaciji, bili podijeljeni u 3 skupine: zdravi dobrovoljci, ispitanici s blagim oštećenjem funkcije jetre (stadij A: 5 - 6 bodova) i ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stadij B: 7 - 9 bodova). Sistemska izloženost deferipronu i njegovu metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu ocijenjena je pomoću farmakokinetičkih parametara C_{max} i AUC. Vrijednosti AUC-a deferiprona nisu se razlikovale unutar liječenih skupina, ali C_{max} je bio smanjen za 20% u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Vrijednost AUC-a deferipron-3-*O*-glukuronida smanjila se za 10%, a C_{max} -a za 20% u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Ozbiljan štetan događaj akutnog oštećenja jetre i bubrega primijećen je u jednog ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Na temelju rezultata ovog ispitivanja, nije potrebna prilagodba režima doziranja lijeka Ferriprox u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku deferiprona i deferipron 3-*O*-glukuronida nije procijenjen. Sigurnost i farmakokinetika lijeka Ferriprox u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nisu poznate.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinička ispitivanja provedena su na životinjskim vrstama, uključujući miševе, štakore, kuniće, pse i majmune.

Najčešći nalazi u željezom ne opterećenih životinja pri dozama od 100 mg/kg/dan i više bili su hematološki učinci poput hipocelularnosti koštane srži i pada broja leukocita, eritrocita i/ili trombocita u perifernoј krvi.

Atrofija timusa, limfoidnog tkiva i testisa, te hipertrofija nadbubrežnih žlijezda prijavljeni su pri dozama od 100 mg/kg/dan ili višim u životinja ne opterećenih željezom.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti deferiprona na životinjama. Genotoksični potencijal deferiprona procijenjen je u seriji *in vitro* i *in vivo* testova. Deferipron nije pokazao izravna mutagena svojstva; međutim pokazao je klastogene karakteristike u testovima *in vitro* i *in vivo* na životinjama.

U reproduktivnim ispitivanjima deferipron je bio teratogen i embriotoksičn u željezom ne opterećenih skotnih ženki štakora i kunića u dozama niskim najmanje od 25 mg/kg/dan. Nisu uočeni učinci na plodnost ili rani embrionalni razvoj u željezom ne opterećenih mužjaka i ženki štakora koji su primali deferipron peroralno u dozama do 75 mg/kg dvaput dnevno kroz 28 dana (mužjaci) odnosno 2 tjedna (ženke) prije parenja, te do kraja parenja (mužjaci) odnosno tijekom rane gestacije (ženke). Za potvrdu parenja kod ženki je učinjen test odgođenog ciklusa estrusa pri svim dozama.

Nisu provedena prenatalna i postnatalna reproduktivna ispitivanja na životinjama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda, pročišćena
hidroksietilceluloza
glicerol (E422)
kloridna kiselina, koncentrirana, za prilagodbu pH
umjetna aroma trešnje
ulje paprene metvice
Sunset Yellow (E110)

sukraloza (E955)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon prvog otvaranja upotrijebiti unutar 35 dana.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđe boce od polietilentereftalata (PET) sa sigurnosnim zatvaračem za djecu (polipropilen), i graduiranom odmjernom čašom (polipropilen).

Svako pakovanje sadrži jednu bocu od 250 ml ili 500 ml oralne otopine.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. kolovoza 1999.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25. kolovoza 2009.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizicima (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja mora osigurati karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja u svakom pakiranju, tekst koje je uključen u uputi o lijeku.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOCA OD 100 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete
deferipron

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 500 mg deferiprona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

100 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/108/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJALIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ferriprox 500 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOCE OD 250 ML I 500 ML ORALNE OTOPINE

1. NAZIV LIJEKA

Ferriprox 100 mg/ml oralna otopina
deferipron

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Svaki ml oralne otopine sadrži 100 mg deferiprona (25 g deferiprona u 250 ml).
Svaki ml oralne otopine sadrži 100 mg deferiprona (50 g deferiprona u 500 ml).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži boju *Sunset Yellow* (E110); za dodatne informacije vidjeti Uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

250 ml oralne otopine
500 ml oralne otopine

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP
Nakon prvog otvaranja upotrijebiti unutar 35 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ferriprox 100 mg/ml

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU I UNUTARNJEM PAKIRANJU

BOCA OD 50 TABLETA

1. NAZIV LIJEKA

Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete
deferipron

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna tableta sadrži 1000 mg deferiprona.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

50 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

Nakon prvog otvaranja upotrijebiti unutar 50 dana.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/99/108/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ferriprox 1000 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC:
SN:
NN:

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ferriprox 500 mg filmom obložene tablete deferipron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Uz ovu Uputu o lijeku naći ćete karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja. Karticu trebate odvojiti, ispuniti, pažljivo pročitati i nositi sa sobom.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ferriprox i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego uzmete Ferriprox
3. Kako uzimati Ferriprox
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ferriprox
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ferriprox i za što se koristi

Ferriprox sadrži djelatnu tvar deferipron. Ferriprox je kelator željeza, vrsta lijeka koja uklanja višak željeza iz tijela.

Ferriprox se koristi se za liječenje preopterećenja željezom uzrokovanog čestim transfuzijama krvi u bolesnika s talasemijom major kada je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ili neodgovarajuća.

2. Što morate znati prije nego uzmete Ferriprox

Nemojte uzimati Ferriprox:

- ako ste alergični na deferipron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste u povijesti bolesti imali ponavljane epizode neutropenije (sniženi broj bijelih krvnih stanica (neutrofila)).
- ako ste u povijesti bolesti imali agranulocitozu (vrlo niski broj bijelih krvnih stanica (neutrofila)).
- ako trenutno uzimate lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju ili agranulocitozu (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Ferriprox“).
- ako ste trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

- najozbiljnija nuspojava koje se može dogoditi dok uzimate Ferriprox je vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila). Ovo stanje, poznato kao teška neutropenija ili agranulocitoza, javilo se u 1 do 2 na 100 ljudi koji su uzimali Ferriprox u kliničkim ispitivanjima. Budući da bijele krvne stanice pomažu u borbi protiv infekcije, niski broj neutrofila može staviti u rizik od razvoja ozbiljne i potencijalno po život opasne infekcije. Radi nadziranja neutropenije Vaš će liječnik od Vas tražiti da redovito činite krvne pretrage (radi provjere broja bijelih krvnih stanica), svakog tjedna, za sve vrijeme dok se liječite Ferriproxom. Za vas je vrlo važno da se pridržavate ovih posjeta. Molimo pogledajte u karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja pričvršćenu za ovu uputu. Odmah prijavite svom liječniku bilo koje simptome infekcije, poput vrućice, grlobolje ili simptoma nalik gripi.

- ako ste HIV pozitivni ili ako Vam je funkcija jetre teško oštećena, Vaš liječnik može preporučiti dodatne pretrage.

Liječnik će od Vas također tražiti da učinite pretrage za praćenje opterećenja tijela željezom. Nadalje, od Vas može tražiti da se podvrgnete biopsijama jetre.

Drugi lijekovi i Ferriprox

Nemojte uzimati lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju ili agranulocitozu (pogledajte dio „Nemojte uzimati Ferriprox“). Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Nemojte uzimati antacide na bazi aluminijske soli za vrijeme liječenja s lijekom Ferriprox.

Molimo savjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete vitamin C s Ferriproxom.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili nastojite zatrudnjeti. Ovaj lijek može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu. Dok uzimate Ferriprox morate koristiti učinkovitu kontracepciju. Upitajte svog liječnika koja je metoda kontracepcije najbolja za Vas. Ako zatrudnite dok uzimate Ferriprox, odmah prestanite uzimati lijek i odmah to recite svom liječniku.

Ne uzimajte Ferriprox ako dojite. Molimo pogledajte u karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja pričvršćenu za ovu uputu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije značajno.

3. Kako uzimati Ferriprox

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Količina Ferriproxa koju uzimate ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini. Uobičajena doza je 25 mg/kg, 3 puta na dan, do ukupne dnevne doze od 75 mg/kg. Ukupna dnevna doza ne smije prekoračiti 100 mg/kg. Prvu dozu uzmite ujutro. Drugu dozu uzmite u podne. Treću dozu uzmite navečer. Ferriprox se može uzimati s hranom ili bez nje; međutim, možda će Vam ipak biti lakše zapamtiti da uzmete Ferriprox ako ga uzimate s obrocima.

Ako uzmete više Ferriproxa nego što ste trebali

Nema prijava o akutnom predoziranju Ferriproxom. Ako ste slučajno uzeli više od propisane doze, trebali biste se obratiti svome liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ferriprox

Ferriprox će biti najučinkovitiji ako ne propustite uzeti niti jednu dozu. Ako propustite uzeti jednu dozu, uzmite je čim se sjetite, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako propustite uzeti više od jedne doze, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene doze, samo nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. Svoju dnevnu dozu nemojte mijenjati a da prethodno niste razgovarali s liječnikom.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnija nuspojava Ferriproxa je vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila). Ovo stanje, poznato i kao teška neutropenija ili agranulocitoza, javilo se u 1 do 2 na 100 ljudi koji su uzimali Ferriprox u kliničkim ispitivanjima. Nizak broj bijelih krvnih stanica može biti povezan s ozbiljnom i

potencijalno po život opasnom infekcijom. Odmah prijavite svom liječniku bilo koje simptome infekcije poput: vrućice, grlobolje ili simptoma nalik gripi.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 ljudi):

- bol u trbuhu
- mučnina
- povraćanje
- crvenkasto/smeđa boja mokraće

Ako osjetite mučninu ili povraćate, od pomoći može biti uzimati Ferriprox s nešto hrane. Promjena boje mokraće je vrlo česta i nije štetna.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 ljudi):

- nizak broj leukocita (agranulocitoza i neutropenija)
- glavobolja
- proljev
- porast jetrenih enzima
- umor
- povećan apetit

Nije poznato (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije uključujući kožni osip i koprivnjaču

Pojava bolova u zglobovima i oticanje kretala se od blage boli u jednom ili više zglobova do teške onesposobljenosti. U većini slučajeva bol je nestala dok su bolesnici nastavili uzimati Ferriprox.

Neurološki poremećaji (kao što je nevoljno drhtanje, poremećaji hodanja, dvoslika, nevoljno grčenje mišića, problemi s koordinacijom pokreta) prijavljeni su kod djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od dvostruko puta veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina no opaženi su i kod standardnih doza deferiprona u djece. Djeca su se oporavila od tih simptoma nakon prekida primjene lijeka Ferriprox.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ferriprox

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ferripox sadrži

Djelatna tvar je deferipron. Svaka tableta od 500 mg sadrži 500 mg deferiprona.

Pomoćne tvari su: *Jezgra tablete*: mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat, koloidni silicijev dioksid. *Ovojnica*: hipromeloza, makrogol, titanijev dioksid.

Kako Ferriprox izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete Ferriprox od 500 mg su bijele do bjelkaste filmom obložene tablete u obliku kapsula, s otisnutom oznakom „APO“ s jedne strane razdjelne crte i „500“ s druge strane na jednoj strani tablete, te bez oznaka s druge strane. Tablete imaju razdjelnu crtu i mogu se podijeliti na jednake polovice. Ferriprox je pakiran u bocama od 100 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

Proizvođač odgovoran za puštanje serije lijeka u promet: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tél/Tel: + 32 2880 6119

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 89 5506676-0

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tél/Tel: + 32 2880 6119

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Norge

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

Österreich

Swedish Orphan Biovitrum GmbH
Tel: +49 89 5506676-0

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

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

Portugal

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

România

CHIESI ROMÂNIA S.R.L.
Tel: + 4021 202 36 42

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 1223 891854

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ferriprox 100 mg/ml oralna otopina deferipron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Uz ovu Uputu o lijeku naći ćete karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja. Karticu trebate odvojiti, ispuniti, pažljivo pročitati i nositi sa sobom.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ferriprox i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego uzmete Ferriprox
3. Kako uzimati Ferriprox
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ferriprox
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ferriprox i za što se koristi

Ferriprox sadrži djelatnu tvar deferipron. Ferriprox je kelator željeza, vrsta lijeka koja uklanja višak željeza iz tijela.

Ferriprox se koristi se za liječenje preopterećenja željezom uzrokovanog čestim transfuzijama krvi u bolesnika s talasemijom major kada je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ili neodgovarajuća.

2. Što morate znati prije nego uzmete Ferriprox

Nemojte uzimati Ferriprox:

- ako ste alergični na deferipron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako ste u povijesti bolesti imali ponavljane epizode neutropenije (sniženi broj bijelih krvnih stanica (neutrofila)).
- ako ste u povijesti bolesti imali agranulocitozu (vrlo niski broj bijelih krvnih stanica (neutrofila)).
- ako trenutno uzimate lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju ili agranulocitozu (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Ferriprox“).
- ako ste trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

- najozbiljnija nuspojava koje se može dogoditi dok uzimate Ferriprox je vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila). Ovo stanje, poznato kao teška neutropenija ili agranulocitoza, javilo se u 1 do 2 na 100 ljudi koji su uzimali Ferriprox u kliničkim ispitivanjima. Budući da bijele krvne stanice pomažu u borbi protiv infekcije, niski broj neutrofila može staviti u rizik od razvoja ozbiljne i potencijalno po život opasne infekcije. Radi nadziranja neutropenije Vaš će liječnik od Vas tražiti da redovito činite krvne pretrage (radi provjere broja bijelih krvnih stanica), svakog tjedna, za sve vrijeme dok se liječite Ferriproxom. Za vas je vrlo važno da se pridržavate ovih posjeta. Molimo pogledajte u karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja pričvršćenu za ovu uputu. Odmah prijavite svom liječniku bilo koje simptome infekcije, poput vrućice, grlobolje ili simptoma nalik gripi.

- ako ste HIV pozitivni ili ako Vam je funkcija jetre teško oštećena, Vaš liječnik može preporučiti dodatne pretrage.

Liječnik će od Vas također tražiti da učinite pretrage za praćenje opterećenja tijela željezom. Nadalje, od Vas može tražiti da se podvrgnete biopsijama jetre.

Drugi lijekovi i Ferriprox

Nemojte uzimati lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju ili agranulocitozu (pogledajte dio „Nemojte uzimati Ferriprox“). Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Nemojte uzimati antacide na bazi aluminijske soli za vrijeme liječenja s lijekom Ferriprox.

Molimo savjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete vitamin C s Ferriproxom.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili nastojite zatrudnjeti. Ovaj lijek može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu. Dok uzimate Ferriprox morate koristiti učinkovitu kontracepciju. Upitajte svog liječnika koja je metoda kontracepcije najbolja za Vas. Ako zatrudnite dok uzimate Ferriprox, odmah prestanite uzimati lijek i odmah to recite svom liječniku.

Ne uzimajte Ferriprox ako dojite. Molimo pogledajte u karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja pričvršćenu za ovu uputu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije značajno.

Ferriprox oralna otopina sadrži Sunset Yellow (E110)

Sunset Yellow (E110) je bojilo koje može uzrokovati alergijske reakcije.

3. Kako uzimati Ferriprox

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Količina Ferriproxa koju uzimate ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini. Uobičajena doza je 25 mg/kg, 3 puta na dan, do ukupne dnevne doze od 75 mg/kg. Ukupna dnevna doza ne smije prekoračiti 100 mg/kg. Koristite mjernu čašicu za mjerenje volumena koji je propisao liječnik. Prvu dozu uzmite ujutro. Drugu dozu uzmite u podne. Treću dozu uzmite navečer. Ferriprox se može uzimati s hranom ili bez jela; možda će vam ipak biti lakše upamtiti da uzmete Ferriprox ako ga uzimate s obrocima.

Ako uzmete više Ferriproxa nego što ste trebali

Nema prijava o akutnom predoziranju Ferriproxom. Ako ste slučajno uzeli više od propisane doze, trebali biste se obratiti svome liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ferriprox

Ferriprox će biti najučinkovitiji ako ne propustite uzeti niti jednu dozu. Ako propustite uzeti jednu dozu, uzmite je čim se sjetite, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako propustite uzeti više od jedne doze, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene doze, samo nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. Svoju dnevnu dozu nemojte mijenjati a da prethodno niste razgovarali s liječnikom.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnija nuspojava Ferriproxa je vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila). Ovo stanje, poznato i kao teška neutropenija ili agranulocitoza, javilo se u 1 do 2 na 100 ljudi koji su uzimali Ferriprox u kliničkim ispitivanjima. Nizak broj bijelih krvnih stanica može biti povezan s ozbiljnom i potencijalno po život opasnom infekcijom. Odmah prijavite svom liječniku bilo koje simptome infekcije poput: vrućice, grlobolje ili simptoma nalik gripi.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 ljudi):

- bol u trbuhu
- mučnina
- povraćanje
- crvenkasto/smeđa boja mokraće

Ako osjetite mučninu ili povraćate, od pomoći može biti uzimati Ferriprox s nešto hrane. Promjena boje mokraće je vrlo česta i nije štetna.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 ljudi):

- nizak broj leukocita (agranulocitoza i neutropenija)
- glavobolja
- proljev
- porast jetrenih enzima
- umor
- povećan apetit

Nije poznato (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije uključujući kožni osip i koprivnjaču

Pojava bolova u zglobovima i oticanje kretala se od blage boli u jednom ili više zglobova do teške onesposobljenosti. U većini slučajeva bol je nestala dok su bolesnici nastavili uzimati Ferriprox.

Neurološki poremećaji (kao što je nevoljno drhtanje, poremećaji hodanja, dvoslika, nevoljno grčenje mišića, problemi s koordinacijom pokreta) prijavljeni su kod djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od dvostruko puta veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina no opaženi su i kod standardnih doza deferiprona u djece. Djeca su se oporavila od tih simptoma nakon prekida primjene lijeka Ferriprox.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ferriprox

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“.

Nakon prvog otvaranja upotrijebiti unutar 35 dana. Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ferripox sadrži

Djelatna tvar je deferipron. Svaki ml oralne otopine sadrži 100 mg deferiprona.

Ostali sastojci su: pročišćena voda; hidroksietilceluloza; glicerol (E422); kloridna kiselina, koncentrirana (za prilagodbu pH); umjetna aroma trešnje; ulje paprene metvice; Sunset Yellow (E110); sukraloza (E955).

Kako Ferriprox izgleda i sadržaj pakiranja

Ferriprox oralna otopina je bistra, crvenkasto narančasta tekućina. Pakirana je u bocama od 250 ml ili 500 ml.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

Proizvođač odgovoran za puštanje serije lijeka u promet: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tél/Tel: + 32 2880 6119

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 BVBA
Tél/Tel: + 32 2880 6119

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 89 5506676-0

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

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 89 5506676-0

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

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

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: + 4021 202 36 42

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 1223 891854

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Ferriprox 1000 mg filmom obložene tablete deferipron

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete ju trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Uz ovu Uputu o lijeku naći ćete karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja. Karticu trebate odvojiti, ispuniti, pažljivo pročitati i nositi sa sobom.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ferriprox i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego uzmete Ferriprox
3. Kako uzimati Ferriprox
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ferriprox
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ferriprox i za što se koristi

Ferriprox sadrži djelatnu tvar deferipron. Ferriprox je kelator željeza, vrsta lijeka koja uklanja višak željeza iz tijela.

Ferriprox se koristi se za liječenje preopterećenja željezom uzrokovanog čestim transfuzijama krvi u bolesnika s talasemijom major kada je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ili neodgovarajuća.

2. Što morate znati prije nego uzmete Ferriprox

Nemojte uzimati Ferriprox:

- ako ste alergični na deferipron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.). ako ste u povijesti bolesti imali ponavljane epizode neutropenije (sniženi broj bijelih krvnih stanica (neutrofila)).
- ako ste u povijesti bolesti imali agranulocitozu (vrlo niski broj bijelih krvnih stanica (neutrofila)).
- ako trenutno uzimate lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju ili agranulocitozu (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Ferriprox“).
- ako ste trudni ili dojite.

Upozorenja i mjere opreza

- najozbiljnija nuspojava koje se može dogoditi dok uzimate Ferriprox je vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila). Ovo stanje, poznato kao teška neutropenija ili agranulocitoza, javilo se u 1 do 2 na 100 ljudi koji su uzimali Ferriprox u kliničkim ispitivanjima. Budući da bijele krvne stanice pomažu u borbi protiv infekcije, niski broj neutrofila može staviti u rizik od razvoja ozbiljne i potencijalno po život opasne infekcije. Radi nadziranja neutropenije Vaš će liječnik od Vas tražiti da redovito činite krvne pretrage (radi provjere broja bijelih krvnih stanica), svakog tjedna, za sve vrijeme dok se liječite Ferriproxom. Za vas je vrlo važno da se pridržavate ovih posjeta. Molimo pogledajte u karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja pričvršćenu za ovu uputu. Odmah prijavite svom liječniku bilo koje simptome infekcije, poput vrućice, grlobolje ili simptoma nalik gripi.

- ako ste HIV pozitivni ili ako Vam je funkcija jetre teško oštećena, Vaš liječnik može preporučiti dodatne pretrage.

Liječnik će od Vas također tražiti da učinite pretrage za praćenje opterećenja tijela željezom. Nadalje, od Vas može tražiti da se podvrgnete biopsijama jetre.

Drugi lijekovi i Ferriprox

Nemojte uzimati lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju ili agranulocitozu (pogledajte dio „Nemojte uzimati Ferriprox“). Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Nemojte uzimati antacide na bazi aluminijske soli za vrijeme liječenja s lijekom Ferriprox.

Molimo savjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete vitamin C s Ferriproxom.

Trudnoća i dojenje

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili nastojite zatrudnjeti. Ovaj lijek može ozbiljno naškoditi Vašem djetetu. Dok uzimate Ferriprox morate koristiti učinkovitu kontracepciju. Upitajte svog liječnika koja je metoda kontracepcije najbolja za Vas. Ako zatrudnite dok uzimate Ferriprox, odmah prestanite uzimati lijek i odmah to recite svom liječniku.

Ne uzimajte Ferriprox ako dojite. Molimo pogledajte u karticu s podsjetnikom za bolesnika/njegovatelja pričvršćenu za ovu uputu.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije značajno.

3. Kako uzimati Ferriprox

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Količina Ferriproxa koju uzimate ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini. Uobičajena doza je 25 mg/kg, 3 puta na dan, do ukupne dnevne doze od 75 mg/kg. Ukupna dnevna doza ne smije prekoračiti 100 mg/kg. Prvu dozu uzmite ujutro. Drugu dozu uzmite u podne. Treću dozu uzmite navečer. Ferriprox se može uzimati s hranom ili bez nje; međutim, možda će Vam ipak biti lakše zapamtiti da uzmete Ferriprox ako ga uzimate s obrocima.

Ako uzmete više Ferriproxa nego što ste trebali

Nema prijava o akutnom predoziranju Ferriproxom. Ako ste slučajno uzeli više od propisane doze, trebali biste se obratiti svome liječniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ferriprox

Ferriprox će biti najučinkovitiji ako ne propustite uzeti niti jednu dozu. Ako propustite uzeti jednu dozu, uzmite je čim se sjetite, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako propustite uzeti više od jedne doze, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene doze, samo nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. Svoju dnevnu dozu nemojte mijenjati a da prethodno niste razgovarali s liječnikom.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnija nuspojava Ferriproxa je vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila). Ovo stanje, poznato i kao teška neutropenija ili agranulocitoza, javilo se u 1 do 2 na 100 ljudi koji su uzimali Ferriprox u kliničkim ispitivanjima. Nizak broj bijelih krvnih stanica može biti povezan s ozbiljnom i

potencijalno po život opasnom infekcijom. Odmah prijavite svom liječniku bilo koje simptome infekcije poput: vrućice, grlobolje ili simptoma nalik gripi.

Vrlo česte nuspojave (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 ljudi):

- bol u trbuhu
- mučnina
- povraćanje
- crvenkasto/smeđa boja mokraće

Ako osjetite mučninu ili povraćate, od pomoći može biti uzimati Ferriprox s nešto hrane. Promjena boje mokraće je vrlo česta i nije štetna.

Česte nuspojave (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 ljudi):

- nizak broj leukocita (agranulocitoza i neutropenija)
- glavobolja
- proljev
- porast jetrenih enzima
- umor
- povećan apetit

Nije poznato (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije uključujući kožni osip i koprivnjaču

Pojava bolova u zglobovima i oticanje kretala se od blage boli u jednom ili više zglobova do teške onesposobljenosti. U većini slučajeva bol je nestala dok su bolesnici nastavili uzimati Ferriprox.

Neurološki poremećaji (kao što je nevoljno drhtanje, poremećaji hodanja, dvoslika, nevoljno grčenje mišića, problemi s koordinacijom pokreta) prijavljeni su kod djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od dvostruko puta veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina no opaženi su i kod standardnih doza deferiprona u djece. Djeca su se oporavila od tih simptoma nakon prekida primjene lijeka Ferriprox.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ferriprox

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici iza oznake „EXP“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage. Nakon prvog otvaranja upotrijebiti unutar 50 dana.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ferripox sadrži

Djelatna tvar je deferipron. Svaka tableta od 1000 mg sadrži 1000 mg deferiprona.

Pomoćne tvari su: *Jezgra tablete*: metilceluloza, krosповidon, magnezijev stearat. *Ovojnica*: hipromeloza, hidroksipropilceluloza, makrogol, titanijev dioksid.

Kako Ferriprox izgleda i sadržaj pakiranja

Tablete Ferriproxa od 1000 mg su bijele do bjelkaste filmom obložene tablete u obliku kapsula, s otisnutom oznakom „APO“ s jedne strane razdjelne crte i „1000“ s druge na jednoj strani tablete, te bez oznaka s druge strane. Tablete imaju razdjelnu crtu i mogu se podijeliti na jednake polovice. Ferriprox je pakiran u bocama od 50 tableta.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

Proizvođač odgovoran za puštanje serije lijeka u promet: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nizozemska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tél/Tel: + 32 2880 6119

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 BVBA
Tél/Tel: + 32 2880 6119

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 89 5506676-0

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

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 89 5506676-0

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

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

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: + 4021 202 36 42

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 1223 891854

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.

KARTICA S PODSJETNIKOM ZA BOLESNIKA/NJEGOVATELJA

<p>((Prednja strana))</p> <p>Važni sigurnosni podsjetnik za bolesnike koji uzimaju Ferriprox (deferipron)</p> <p>Liječnik koji je propisao lijek: _____</p> <p>Br. telefona: _____</p>	<p>((Stražnja strana))</p> <p>ZA ŽENE REPRODUKTIVNE DOBI</p> <p>Nemojte uzimati Ferriprox ako ste trudni ili nastojite zatrudnjeti. Ako se uzima tijekom trudnoće, Ferriprox može ozbiljno naškoditi nerođenom djetetu.</p> <p>Dok uzimate Ferriprox morate koristiti učinkovitu kontracepciju. Upitajte svog liječnika koja je metoda kontracepcije najbolja za Vas. Ako zatrudnite dok uzimate Ferriprox, odmah prekinite uzimati lijek i to odmah recite svom liječniku. Ne uzimajte Ferriprox ako dojite.</p>
<p>((Unutrašnja strana 1))</p> <p>PRATITE BROJ SVOJIH BIJELIH KRVNIH STANICA DOK UZIMATE FERRIPROX</p> <p>Postoji mala mogućnost da se kod Vas, dok uzimate Ferriprox, razvije agranulocitoza (vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica), što može dovesti do ozbiljne infekcije. Iako se agranulocitoza događa samo kod 1 do 2 na 100 korisnika, važno je redovito pratiti broj bijelih krvnih stanica.</p>	<p>((Unutrašnja strana 2))</p> <p>Svakako učinite sljedeće:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Kontrolirate svoju krv svakog tjedna.2. Odmah se obratite svom liječniku ako razvijete vrućicu, grlobolju ili simptome nalik gripi.