

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten
Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten
Elk tablet bevat 500 mg deferipron.

Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten
Elk tablet bevat 1000 mg deferipron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met aan één zijde het opschrift “APO” deelbaar “500” en zonder opschrift aan de andere zijde. De tablet heeft een breukgleuf. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten
Witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met aan één zijde het opschrift “APO” deelbaar “1000” en zonder opschrift aan de andere zijde. De tablet heeft een breukgleuf. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Monotherapie met Ferriprox is geïndiceerd voor het behandelen van ijzerstapeling bij patiënten met thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd wordt of inadequaat is.

Ferriprox in combinatie met een andere chelator (zie rubriek 4.4) is geïndiceerd voor het behandelen van patiënten met thalassemie major wanneer monotherapie met een bepaalde ijzerchelator niet effectief is of wanneer de preventie of behandeling van levensbedreigende gevolgen van ijzerstapeling (hoofdzakelijk ijzerstapeling in het hart) snel of intensief ingrijpen rechtvaardigt (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met deferipron moet worden gestart en onderhouden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met thalassemie.

Dosering

Deferipron wordt gewoonlijk oraal gegeven als 25 mg/kg lichaamsgewicht, drie keer per dag voor een totale dagelijkse dosis van 75 mg/kg lichaamsgewicht. De dosering per kilogram lichaamsgewicht moet worden berekend tot op de halve tablet nauwkeurig. Zie onderstaande tabellen voor de aanbevolen dosis voor lichaamsgewicht in stappen van 10 kg.

Gebruik om een dosering van circa 75 mg/kg/dag te verkrijgen het aantal tabletten dat in de volgende tabellen voor het lichaamsgewicht van de patiënten wordt voorgesteld. Het lichaamsgewicht wordt in stappen van 10 kg vermeld.

Dosistabel voor Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dagelijkse dosis (mg)	Dosis (mg, driemaal daags)	Aantal tabletten (driemaal daags)
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

Dosistabel voor Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dagelijkse dosis (mg)	Aantal tabletten van 1000 mg*		
		Ochtend	Middag	Avond
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

*aantal tabletten afgerond tot het dichtstbijzijnde halve tablet

Dagelijkse doses van in totaal meer dan 100 mg/kg lichaamsgewicht worden afgeraden wegens het mogelijk verhoogde risico van bijwerkingen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

Aanpassing van de dosis

Het effect van Ferriprox op het verlagen van het ijzergehalte in het lichaam wordt rechtstreeks beïnvloed door de dosis en de mate van ijzerstapeling. Na aanvang van de behandeling met Ferriprox verdient het aanbeveling de serumconcentratie ferritine of andere indicatoren van de ijzerstapeling in het lichaam iedere twee tot drie maanden te controleren, zodat de werkzaamheid van de chelatietherapie op lange termijn bij het onder controle houden van de ijzerstapeling in het lichaam geëvalueerd kan worden. Aanpassing van de dosis moet worden gebaseerd op de respons en therapeutische doelen van iedere patiënt (onderhoud of reductie van de ijzerbelasting in het lichaam). Onderbreking van de behandeling met deferipron moet worden overwogen als de ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l.

Aanpassing van dosis in combinatie met andere ijzerchelatoren

Bij patiënten voor wie monotherapie inadequaat is, kan in combinatie met deferoxamine de standaarddosis van 75 mg/kg/dag Ferriprox worden toegevoegd, maar de dosis mag niet hoger zijn dan 100 mg/kg/dag.

In het geval van hartfalen geïnduceerd door ijzer moet 75-100 mg/kg/dag Ferriprox aan de behandeling met deferoxamine worden toegevoegd. De productinformatie van deferoxamine moet worden geraadpleegd.

Gelijktijdig gebruik van ijzerchelatoren wordt niet aangeraden bij patiënten van wie de ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l vanwege het risico op overtollige ontijzering.

Pediatische patiënten

De beschikbare informatie over het gebruik van deferipron bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 10 jaar is beperkt. Geen informatie is beschikbaar over het gebruik van deferipron bij kinderen onder de 6 jaar.

Nierfunctiestoornis

De dosering hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox voor patiënten met terminaal nierfalen zijn niet bekend.

Leverfunctiestoornis

De dosering hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet bekend.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Herhaalde voorvallen van neutropenie in de anamnese.
- Agranulocytose in de anamnese.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Wegens het onbekende mechanisme van door deferipron geïnduceerde neutropenie, mogen patiënten geen geneesmiddelen nemen die neutropenie kunnen veroorzaken of geneesmiddelen die tot agranulocytose kunnen leiden (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neutropenie/Agranulocytose

Aangetoond is dat deferipron neutropenie en agranulocytose veroorzaakt. Het aantal neutrofielen van de patiënt dient wekelijks gecontroleerd te worden.

In klinische onderzoeken is de wekelijkse bepaling van de neutrofielconcentraties zeer effectief gebleken bij het vaststellen van gevallen van neutropenie en agranulocytose en deze verdwenen zodra de therapie werd gestaakt. Als de patiënt een infectie ontwikkelt dient de behandeling met deferipron te worden gestaakt en de neutrofielenconcentratie vaker te worden gecontroleerd. Patiënten moet worden geadviseerd om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen van symptomen die wijzen op infectie, zoals koorts, zere keel of griepachtige symptomen.

De voorgestelde behandeling van gevallen van neutropenie wordt hieronder aangegeven. Aanbevolen wordt een dergelijk behandelprotocol gereed te hebben alvorens de patiënt op deferipron te zetten.

De behandeling met deferipron dient niet te worden gestart als de patiënt neutropenie heeft. Het risico op agranulocytose en neutropenie is hoger als het absolute aantal neutrofielen (ANC) bij basislijn minder is dan $1,5 \times 10^9/l$.

Bij neutropenie

Instrueer de patiënt het gebruik van deferipron en alle andere geneesmiddelen die tot neutropenie kunnen leiden onmiddellijk te staken. Adviseer de patiënt contact met anderen te beperken om de kans op infectie te verkleinen. Verricht onmiddellijk na de diagnose van neutropenie een volledig bloedbeeld, met een leukocytentelling, gecorrigeerd op de aanwezigheid van kernhoudende erythrocyten, een neutrofiële leukocytentelling, en een trombocytentelling, en herhaal dit dagelijks. Aanbevolen wordt na herstel van neutropenie gedurende drie achtereenvolgende weken wekelijks erythrocyten- en leukocytentellingen, neutrofiële leukocyten en trombocytentellingen te verrichten om

er zeker van te zijn dat de patiënt volledig herstelt. Bij aanwijzingen van infectie gelijktijdig met neutropenie, dienen de geëigende kweken en diagnostische procedures te worden verricht en een geschikte therapie te worden ingesteld.

Bij ernstige neutropenie of agranulocytose

Volg de bovenvermelde richtlijnen en dien de geëigende therapie toe, zoals granulocytenkolonie stimulerende factor, beginnend op de dag dat de diagnose is gesteld; dien de therapie dagelijks toe totdat de aandoening verdwijnt. Zorg voor beschermende afzondering en neem, indien klinisch geïndiceerd, de patiënt op in het ziekenhuis.

Beperkte informatie is beschikbaar over herhaald toedienen van een testdosis. Daarom is in het geval van neutropenie een testdosis niet aanbevolen. Bij agranulocytose is een testdosis gecontra-indiceerd.

Carcinogeniciteit/mutageniciteit

Gezien de resultaten voor genotoxiciteit kan een carcinogeen vermogen van deferipron niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

Plasma Zn^{2+} concentratie

Controle van de plasma Zn^{2+} waarde en suppletie in geval van tekort verdienen aanbeveling.

HIV-positieve of andere immuungecompromitteerde patiënten

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van deferipron bij HIV-positieve of andere immuungecompromitteerde patiënten. Gezien het feit dat deferipron kan worden geassocieerd met neutropenie en agranulocytose, mag de behandeling van immuungecompromitteerde patiënten pas worden ingesteld als de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Nier- of leverfunctiestoornissen en leverfibrose

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van deferipron bij patiënten met terminaal nierfalen of ernstige leverdisfunctie (zie rubriek 5.2). Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met terminaal nierfalen of met een ernstige leverfunctiestoornis. Gedurende de behandeling met deferipron moeten de lever- en nierfunctie bij deze patiëntenpopulaties worden gecontroleerd. Indien er een blijvende toename in de alanine-aminotransferase (ALT) is, dient onderbreking van de behandeling met deferipron te worden overwogen.

Bij thalassemiepatiënten bestaat er verband tussen leverfibrose en ijzerstapeling en/of hepatitis C. Grote voorzichtigheid is geboden om zeker te zijn dat de ijzerchelatie bij patiënten met hepatitis C optimaal is. Bij deze patiënten wordt zorgvuldige controle van de leverhistologie aanbevolen.

Verkleuring van de urine

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat hun urine een roodbruine verkleuring kan vertonen als gevolg van de uitscheiding van het ijzer-deferiproncomplex.

Neurologische aandoeningen

Neurologische aandoeningen zijn waargenomen bij kinderen die gedurende enkele jaren behandeld zijn met meer dan 2,5 keer de maximaal aanbevolen dosis, maar zijn tevens waargenomen met de standaarddosis deferipron. Voorschrijvende artsen worden eraan herinnerd dat het gebruik van doses van meer dan 100 mg/kg/dag wordt afgeraden. Het gebruik van deferipron moet worden gestaakt indien neurologische aandoeningen worden waargenomen (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Combinatietherapie met andere ijzerchelatoren

Het gebruik van combinatietherapie moet op individuele basis worden overwogen. De respons op de therapie moet periodiek worden geëvalueerd en het optreden van bijwerkingen moet nauwgezet worden gevolgd. Fatale gevallen en levensbedreigende situaties (veroorzaakt door agranulocytose) zijn gerapporteerd met deferipron in combinatie met deferoxamine. Combinatietherapie met deferoxamine wordt niet aangeraden wanneer monotherapie met een van beide chelatoren adequaat is of wanneer ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 $\mu\text{g/l}$. Er zijn beperkte data beschikbaar over

het gecombineerd gebruik van Ferriprox en deferasirox en voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van deze combinatietherapie wordt overwogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wegens het onbekende mechanisme van door deferipron geïnduceerde neutropenie, mogen patiënten geen geneesmiddelen nemen die neutropenie kunnen veroorzaken of geneesmiddelen die tot agranulocytose kunnen leiden (zie rubriek 4.3).

Aangezien deferipron zich bindt aan metaalkationen, bestaat de mogelijkheid van interactie tussen deferipron en geneesmiddelen met trivalente kationen zoals antaciden met aluminium. Daarom is gelijktijdige toediening van antaciden die aluminium bevatten en deferipron niet aanbevolen.

De veiligheid van gelijktijdig gebruik van deferipron en vitamine C is niet officieel onderzocht. Gezien de gemelde ongewenste interactie die kan vóórkomen tussen deferoxamine en vitamine C, moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van deferipron en vitamine C.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen *toereikende* gegevens over het gebruik van deferipron bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor mensen is onbekend.

Wegens de clastogene en teratogene eigenschappen van het geneesmiddel, moet vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden geadviseerd een zwangerschap te voorkomen. Deze vrouwen moet worden aangeraden anticonceptieve maatregelen te nemen en onmiddellijk te stoppen met het gebruik van deferipron als ze zwanger raken of van plan zijn zwanger te worden (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of deferipron wordt uitgescheiden in moedermelk. Er zijn geen prenatale en postnatale reproductieonderzoeken verricht bij dieren. Deferipron mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven. Als een behandeling onvermijdbaar is, moet de borstvoeding worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werden geen effecten op de vruchtbaarheid of vroege embryonale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling met deferipron in klinische onderzoeken zijn gerapporteerd, zijn misselijkheid, braken, buikpijn en chromaturie; deze bijwerkingen traden bij meer dan 10% van de patiënten op. De ernstigste bijwerking die in klinische onderzoeken met deferipron is gemeld, is agranulocytosis, dat wordt gedefinieerd als een absolute hoeveelheid neutrofielen van minder dan $0,5 \times 10^9/l$; deze bijwerking trad bij ongeveer 1% van de patiënten op. Minder ernstige neutropenie-episodes werden bij ongeveer 5% van de patiënten gemeld.

Tabel met bijwerkingen

Frequentie van bijwerkingen: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	ZEER VAAK ($\geq 1/10$)	VAAK ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	FREQUENTIE NIET BEKEND
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie Agranulocytose	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoelighedsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verhoogde eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Buikpijn Braken	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag, netelroos
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	
Onderzoeken		Verhoogde leverenzymen	

Beschrijving van enkele bijwerkingen

De ernstigste bijwerking gemeld in klinisch onderzoek met deferipron is agranulocytose (neutrofiële leukocytenconcentratie $< 0,5 \times 10^9/l$), met een incidentie van 1,1% (0,6 gevallen per 100 patiënt-behandelingsjaren) (zie rubriek 4.4). De geconstateerde incidentie van de minder ernstige vorm van neutropenie (neutrofiële leukocytenconcentraties $< 1,5 \times 10^9/l$) is 4,9% (2,5 gevallen per 100 patiënt-behandelingsjaren). Dit percentage dient te worden bekeken in het kader van de onderliggende hoge incidentie van neutropenie bij thalassemiepatiënten, vooral bij patiënten met hypersplenie.

Episodes met diarree, meestal mild en van voorbijgaande aard, worden gemeld bij patiënten behandeld met deferipron. Gastro-intestinale verschijnselen zijn frequenter in het begin van de behandeling en verdwijnen bij de meeste patiënten binnen een paar weken zonder dat de behandeling wordt onderbroken. Bij sommige patiënten kan het heilzaam zijn de dosis deferipron te verlagen en dan weer terug te gaan naar de vorige dosis. Gevallen van artropathie, met matige pijn in een of meer gewrichten, tot ernstige artritis met effusie en significante invalidering zijn ook gemeld bij patiënten behandeld met deferipron. De gevallen van milde artropathie waren meestal van voorbijgaande aard.

Bij sommige patiënten die deferipron gebruiken, zijn verhoogde leverenzymwaarden gemeld. Bij de meeste van deze patiënten was deze verhoging asymptomatisch en voorbijgaand, en keerde terug naar baseline zonder dat de behandeling met deferipron werd gestaakt of de dosis verlaagd (zie rubriek 4.4).

Bij sommige patiënten werd er progressie van de fibrose, samenhangend met een verhoogde ijzerstapeling of hepatitis C, waargenomen.

Lage zink plasmawaarden zijn in verband gebracht met deferipron bij een klein aantal patiënten. De concentraties herstelden zich na orale zinksuppletie.

Neurologische aandoeningen (zoals cerebellaire symptomen, diplopie, laterale nystagmus, psychomotorische vertraging, handbewegingen en axiale hypotonie) zijn bij kinderen waargenomen die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2,5 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. Episodes van hypotonie, instabiliteit, niet kunnen lopen en hypertonie met onvermogen om ledematen te bewegen zijn gemeld bij kinderen in postmarketingsscenario's met standaarddoses deferipron. De neurologische aandoeningen namen gestaag af nadat deferipron gestaakt werd (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Het veiligheidsprofiel van combinatietherapie (deferipron en deferoxamine), waargenomen in klinische onderzoeken, postmarketingervaring of gepubliceerde literatuur, was consistent met het kenmerkende profiel voor monotherapie.

Data uit de gepoolde veiligheidsdatabase van klinische onderzoeken (1343 patiëntblootstellingsjaren aan monotherapie met Ferriprox en 244 patiëntblootstellingsjaren aan Ferriprox en deferoxamine) tonen statistisch significante ($p < 0,05$) verschillen in de incidentie van bijwerkingen op basis van Systeem/orgaanklasse voor “Hartaandoeningen”, “Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen” en “Nier- en urinewegaandoeningen”. De incidentie van “Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen” en “Nier- en urinewegaandoeningen” was lager bij combinatietherapie dan bij monotherapie, terwijl de incidentie van “Hartaandoeningen” bij combinatietherapie hoger was dan bij monotherapie. Het hogere percentage “Hartaandoeningen” dat gerapporteerd werd bij combinatietherapie vergeleken met monotherapie was mogelijk te wijten aan de hogere incidentie van patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen die combinatietherapie kregen. Zorgvuldige monitoring van cardiale voorvallen bij patiënten met combinatietherapie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

De incidentie van waargenomen bijwerkingen bij 18 kinderen en 97 volwassenen die behandeld werden met combinatietherapie was niet significant verschillend tussen de twee leeftijdsgroepen, behalve voor de incidentie van artropathie (11,1 % bij kinderen vs. geen gevallen bij volwassenen, $p = 0,02$). Evaluatie van het percentage bijwerkingen per 100 patiëntblootstellingsjaren liet zien dat alleen het percentage van diarree significant hoger was bij kinderen (11,1) dan bij volwassenen (2,0, $p = 0,01$).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen gemeld van acute overdosis. Er zijn echter neurologische aandoeningen (zoals cerebellaire symptomen, dubbelzien, laterale nystagmus, psychomotorische vertraging, handbewegingen en axiale hypotonie) bij kinderen waargenomen, die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2,5 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. De neurologische aandoeningen verminderden geleidelijk nadat de behandeling met deferipron werd stopgezet.

In het geval van een overdosis dient de patiënt onder nauwgezet klinisch toezicht te worden geplaatst.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: IJzerchelaatvormend middel, ATC code: V03AC02

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel is deferipron (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridine-4-on), een bidentaats ligand dat ijzer bindt in een molaire verhouding van 3:1.

Farmacodynamische effecten

Klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat Ferriprox de ijzeruitscheiding bevordert en dat een dosis van 25 mg/kg driemaal daags zoals aangetoond door serumferritine ijzerstapeling kan voorkomen bij thalassemiepatiënten die een transfusiebehandeling krijgen. Gegevens uit de gepubliceerde literatuur

over onderzoeken naar de ijzerbalans bij patiënten met thalassemie major tonen aan dat het gelijktijdig gebruik van Ferriprox en deferoxamine (gelijktijdige toediening van beide chelatoren op dezelfde dag, ofwel tegelijkertijd ofwel opeenvolgend, bijv. Ferriprox overdag en deferoxamine 's nachts) een grotere ijzeruitscheiding bevordert dan elk van deze geneesmiddelen apart. Gebruikte doses Ferriprox in deze onderzoeken waren tussen 50 en 100 mg/kg/dag en doses deferoxamine tussen 40 en 60 mg/kg/dag. Chelatietherapie biedt echter niet beslist bescherming tegen orgaanbeschadiging geïnduceerd door ijzer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In de onderzoeken LA16-0102, LA-01 en LA08-9701 werd de werkzaamheid van Ferriprox vergeleken met die van deferoxamine voor het controleren van het serum ferritinegehalte van thalassemiepatiënten die afhankelijk zijn van transfusies. Ferriprox en deferoxamine waren equivalent bij het bevorderen van een netto stabilisatie of reductie in de ijzerstapeling in het lichaam, ondanks de continue transfusionele ijzertoeiening aan deze patiënten (geen verschil in de regressieanalyse tussen de twee behandelingsgroepen in het percentage patiënten met een negatieve serumferritinetrend; $p > 0,05$).

Om de myocardiale ijzerstapeling te kwantificeren, werd ook gebruik gemaakt van een MRI-methode (magnetic resonance imaging), T2*. Door teveel ijzer kan concentratieafhankelijk MRI T2*-signaalverlies optreden; dat wil zeggen dat myocardiaal ijzer de myocardiale MRI T2*-waarden verlaagt. Myocardiale MRI T2*-waarden van minder dan 20 ms zijn een afspiegeling van ijzerstapeling in het hart. Een toename in MRI T2* tijdens de behandeling betekent dat ijzer uit het hart wordt verwijderd. Er is een positieve correlatie gerapporteerd tussen de MRI T2*-waarden en de hartfunctie (zoals gemeten door de linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF)).

In onderzoek LA16-0102 werd de werkzaamheid van Ferriprox vergeleken met die van deferoxamine bij het verlagen van de ijzerstapeling in het hart en bij de verbetering van de hartfunctie (zoals gemeten door LVEF) in thalassemiepatiënten die afhankelijk waren van transfusies. Eenzestig (61) patiënten met ijzerstapeling in het hart, die eerder werden behandeld met deferoxamine, werden random toegewezen aan de groep die het gebruik van deferoxamine voortzette (gemiddelde dosis 43 mg/kg/dag; N=31) of aan de groep die werd overgeschakeld op Ferriprox (gemiddelde dosis 92 mg/kg/dag, N=29). Gedurende het 12-maanden durende onderzoek nam de ijzerstapeling in het hart in de Ferriprox-groep meer af dan in de deferoxamine-groep. De cardiale T2* van patiënten die met Ferriprox werden behandeld, verbeterde met meer dan 3 ms vergeleken met een verandering van ongeveer 1 ms in patiënten die met deferoxamine werden behandeld. De LVEF vertoonde tegelijkertijd een toename ten opzichte van basislijn van $3,07 \pm 3,58$ absolute eenheden (%) in de Ferriprox-groep en van $0,32 \pm 3,38$ absolute eenheden (%) in de deferoxamine-groep (verschil tussen de groepen; $p=0,003$).

In onderzoek LA12-9907 werden de overleving, incidentie van hartziekte en progressie van hartziekte vergeleken in 129 patiënten met thalassemie major die ten minste 4 jaar werden behandeld met Ferriprox (N=54) of deferoxamine (N=75). De cardiale eindpunten werden geëvalueerd met behulp van een echocardiogram, electrocardiogram, classificatie op basis van de New York Heart Association en overlijden door hartziekte. Er was geen significant verschil in het percentage patiënten met hartdisfunctie bij de eerste evaluatie (13% voor Ferriprox vs. 16% voor deferoxamine). Van de patiënten die bij de eerste evaluatie hartdisfunctie hadden, vertoonde geen van de patiënten die met Ferriprox werden behandeld een verslechtering in hun cardiale status vergeleken met vier (33%) patiënten die met deferoxamine werden behandeld ($p=0,245$). Nieuw gediagnosticeerde hartdisfunctie trad op bij 13 (20,6%) patiënten die met deferoxamine werden behandeld en bij 2 (4,3%) patiënten die met Ferriprox werden behandeld en bij de eerste evaluatie geen hartziekte vertoonden ($p=0,013$). Over het geheel genomen vertoonden minder patiënten die met Ferriprox werden behandeld een verslechtering in hun hartdisfunctie van de eerste evaluatie tot de laatste evaluatie dan patiënten die met deferoxamine werden behandeld (4% vs. 20%, $p=0,007$).

Gegevens van de gepubliceerde literatuur komen overeen met de resultaten van de Apotex-onderzoeken, hetgeen aangeeft dat patiënten die met Ferriprox worden behandeld minder hartziekte

en/of een toename in de overleving hebben in vergelijking met patiënten die met deferoxamine worden behandeld.

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek is het effect geëvalueerd van combinatietherapie met Ferriprox en deferoxamine bij patiënten met thalassemie major die voorheen de standaardchelatie monotherapie met onderhuidse toediening van deferoxamine ontvingen en lichte tot matige myocardiale ijzerstapeling hadden (myocardiale T2* van 8 tot 20 ms). Na randomiseren kregen 32 patiënten deferoxamine (34,9 mg/kg/dag gedurende 5 dagen/week) en Ferriprox (75 mg/kg/dag) en kregen 33 patiënten monotherapie met deferoxamine (43,4 mg/kg/dag gedurende 5 dagen/week). Na een jaar onderzoekstherapie vertoonden patiënten met gelijktijdige chelatietherapie een significant grotere reductie in serumferritine (van 1574 µg/l naar 598 µg/l bij combinatietherapie vs. 1379 µg/l naar 1146 µg/l bij monotherapie met deferoxamine, $p < 0.001$), een significant grotere reductie in myocardiale ijzerstapeling, beoordeeld op een toename in MRI T2* (van 11,7 ms naar 17,7 ms bij combinatietherapie vergeleken met 12,4 ms naar 15,7 ms bij monotherapie met deferoxamine, $p = 0,02$) en een significant grotere reductie in ijzerconcentratie in de lever, ook beoordeeld op een toename in MRI T2* (van 4,9 ms naar 10,7 ms bij combinatietherapie vs. 4,2 ms naar 5,0 ms bij monotherapie met deferoxamine, $p < 0,001$).

Onderzoek LA37-1111 is uitgevoerd om het effect van enkele therapeutische (33 mg/kg) en suprathérapeutische (50 mg/kg) orale doses deferipron te evalueren op de duur van het QT-interval van het hart bij gezonde proefpersonen. Het maximumverschil tussen de kleinste kwadratische afwijking van de therapeutische dosis en de placebo was 3,01 ms (95% eenzijdige UCL: 5,01 ms) en tussen de kleinste kwadratische afwijking van de suprathérapeutische dosis en de placebo 5,23 ms (95% eenzijdige UCL: 7,19 ms). Hieruit kan geconcludeerd worden dat Ferriprox geen signifiante verlenging van het QT-interval oplevert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Deferipron wordt snel geabsorbeerd uit het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal. De piekserumconcentratie wordt 45 tot 60 minuten na toediening van een enkele dosis bij nuchtere patiënten bereikt. Deze concentratie wordt verlengd met 2 uur bij niet-nuchtere patiënten.

Na een dosis van 25 mg/kg zijn bij niet-nuchtere patiënten lagere piekserumconcentraties waargenomen (85 µmol/l) dan bij nuchtere patiënten (126 µmol/l), hoewel er geen afname was van de hoeveelheid geresorbeerde deferipron als het met voedsel werd toegediend.

Metabolisme

Deferipron wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot een glucuronideconjugaat. Deze metaboliet mist het ijzerbindend vermogen vanwege inactivering van de 3-hydroxygroep van deferipron. Piekserumconcentraties van de glucuronide worden 2 tot 3 uur na toediening van deferipron bereikt.

Eliminatie

Bij mensen wordt deferipron voornamelijk via de nieren uitgescheiden; 75% tot 90% van de ingenomen dosis wordt gedurende de eerste 24 uur in de urine teruggevonden in de vorm van vrij deferipron, de glucuronidemetaboliet en het ijzer-deferiproncomplex. Eliminatie in variabele hoeveelheden via de feces is gemeld. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bij de meeste patiënten 2 tot 3 uur.

Nierfunctiestoornis

Er is een open-label, niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek met parallelle groepen uitgevoerd om het effect van een nierfunctiestoornis op de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van een enkele 33 mg/kg orale dosis Ferriprox te bepalen. De deelnemers werden in vier groepen verdeeld, gebaseerd op hun eGFR (estimated glomerular filtration rate of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid): gezonde vrijwilligers (eGFR ≥ 90 ml/min per 1,73m²), lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60-89 ml/min per 1,73m²), matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min per 1,73m²) en ernstige nierfunctiestoornis

(eGFR 15–29 ml/min per 1,73m²). Systemische blootstelling aan deferipron en de metaboliet ervan deferipron-3-*O*-glucuronide werd bepaald via de PK-parameters C_{max} en AUC.

Ongeacht de ernst van de nierfunctiestoornis werd het merendeel van de dosis Ferriprox in de eerste 24 uur als deferipron-3-*O*-glucuronide met de urine uitgescheiden. Er werd geen significant effect van een nierfunctiestoornis op de systemische blootstelling aan deferipron vastgesteld. Systemische blootstelling aan het inactieve 3-*O*-glucuronide werd hoger naarmate de eGFR lager was. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek hoeft de Ferriproxdosering niet aangepast te worden voor patiënten met een nierfunctiestoornis. De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox voor patiënten met terminaal nierfalen zijn niet bekend.

Leverfunctiestoornis

Er werd een open-label, niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek met parallelle groepen uitgevoerd om het effect van een leverfunctiestoornis op de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van een enkele 33 mg/kg orale dosis Ferriprox te bepalen. De deelnemers werden verdeeld over drie groepen gebaseerd op hun child-pughscore: gezonde vrijwilligers, lichte leverfunctiestoornis (klasse A: 5-6 punten) en matige leverfunctiestoornis (klasse B: 7-9 punten). Systemische blootstelling aan deferipron en de metaboliet ervan deferipron-3-*O*-glucuronide werd bepaald via de PK-parameters C_{max} en AUC. De AUC's van deferipron waren gelijk voor alle behandelgroepen, maar C_{max} was 20% lager bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis vergeleken met gezonde vrijwilligers. De AUC van deferipron-3-*O*-glucuronide was 10% lager en C_{max} 20% lager bij patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis, vergeleken met gezonde vrijwilligers. Er werd een ernstig ongewenst voorval van acute lever- en nierschade genoteerd bij een deelnemer met een matige leverfunctiestoornis. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek is er geen aanpassing nodig in de Ferriproxdosering voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis.

De invloed van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van deferipron en deferipron-3-*O*-glucuronide is niet onderzocht. De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek is verricht bij dieren waaronder muizen, ratten, konijnen, honden en apen.

De meest frequente bevindingen bij dieren met ijzerstapeling bij een dosering van 100 mg/kg/dag en meer waren hematologische effecten zoals beenmergdepressie en verlaagde erythrocyten- en leukocytentelling en/of trombocytentelling in perifere bloed.

Atrofie van de thymus, het lymfweefsel en de testis, en hypertrofie van de bijnieren zijn gemeld bij doses van 100 mg/kg/dag of hoger bij dieren zonder ijzerstapeling.

Er is met deferipron geen carcinogeniciteitsonderzoek bij dieren gedaan. Het genotoxisch vermogen van deferipron werd beoordeeld aan de hand van een aantal *in vitro* en *in vivo* tests. Deferipron vertoonde geen directe mutagene eigenschappen maar wel clastogene eigenschappen bij *in vitro* proeven en *in vivo* bij dieren.

Deferipron was teratogeen en embryotoxisch in vruchtbaarheidsonderzoek bij zwangere ratten en konijnen zonder ijzerstapeling bij lage doseringen van 25 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling gerapporteerd bij mannelijke en vrouwelijke ratten zonder ijzerstapeling die orale deferipron kregen in doses van maximaal 75 mg/kg tweemaal per dag gedurende 28 dagen (mannetjes) of 2 weken (vrouwjes) voorafgaande aan de paring tot beëindiging (mannetjes) of tot en met vroege gestatie (vrouwjes). Bij vrouwjes leidde een effect op oestrus tot een langere tijd tot een bevestiging van de paring bij alle geteste doses.

Er zijn geen prenatale en postnatale vruchtbaarheidsonderzoeken gedaan bij dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Microkristallijne cellulose

Magnesiumstearaat

Colloïdaal siliciumdioxide

Coating

Hypromellose

Macrogol

Titaandioxide

Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten

Tabletkern

Methylcellulose USP A15LV

Crospovidon

Magnesiumstearaat

Coating

Hypromellose 2910 USP/EP

Hydroxypropylcellulose

Macrogol

Titaandioxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

5 jaar.

Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten

4 jaar.

Na opening binnen 50 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Bewaren beneden 30 °C.

Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten

Bewaren beneden 30 °C.

Houd de flacon goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

Fles van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) met een kindveilige polypropyleen dop.

Verpakkingsgrootte van 100 tabletten.

Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten

Fles van hogedichtheidpolyetheen (HDPE) met een kindveilige polypropyleen dop en een droogmiddel.

Verpakkingsgrootte van 50 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten

EU/1/99/108/004

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 1999

Datum van laatste verlenging: 25 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ferriprox 100 mg/ml orale oplossing

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere ml orale oplossing bevat 100 mg deferipron (25 g deferipron in 250 ml en 50 g deferipron in 500 ml).

Hulpstof met bekend effect

Iedere ml orale oplossing bevat 0,4 mg Sunset Yellow (E110).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Orale oplossing.

Heldere, oranjevloeistof.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Monotherapie met Ferriprox is geïndiceerd voor het behandelen van ijzerstapeling bij patiënten met thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd wordt of inadequaat is.

Ferriprox in combinatie met een andere chelator (zie rubriek 4.4) is geïndiceerd voor het behandelen van patiënten met thalassemie major wanneer monotherapie met een bepaalde ijzerchelator niet effectief is of wanneer de preventie of behandeling van levensbedreigende gevolgen van ijzerstapeling (hoofdzakelijk ijzerstapeling in het hart) snel of intensief ingrijpen rechtvaardigt (zie rubriek 4.2).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met deferipron moet worden gestart en onderhouden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met thalassemie.

Dosering

Deferipron wordt gewoonlijk oraal gegeven als 25 mg/kg lichaamsgewicht, drie keer per dag voor een totale dagelijkse dosis van 75 mg/kg lichaamsgewicht. De dosis per kilogram lichaamsgewicht dient tot de dichtstbijzijnde 2,5 ml berekend te worden. Zie onderstaande tabel voor de aanbevolen dosis voor lichaamsgewicht in stappen van 10 kg.

Dosistabel

Voor een dosis van ongeveer 75 mg/kg/dag gebruikt u het volume van de orale oplossing die in de volgende tabel aangeraden wordt voor het lichaamsgewicht van de patiënt. Het lichaamsgewicht wordt in stappen van 10 kg vermeld.

Lichaamsgewicht (kg)	Totale dagelijkse dosis (mg)	Dosis (mg, driemaal daags)	ml orale oplossing (driemaal daags)
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

Dagelijkse doses van in totaal meer dan 100 mg/kg lichaamsgewicht worden afgeraden wegens het mogelijk verhoogde risico van bijwerkingen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

Aanpassing van de dosis

Het effect van Ferriprox op het verlagen van het ijzergehalte in het lichaam wordt rechtstreeks beïnvloed door de dosis en de mate van ijzerstapeling. Na aanvang van de behandeling met Ferriprox verdient het aanbeveling de serumconcentratie ferritine of andere indicatoren van de ijzerstapeling in het lichaam iedere twee tot drie maanden te controleren, zodat de werkzaamheid van de chelatietherapie op lange termijn bij het onder controle houden van de ijzerstapeling in het lichaam geëvalueerd kan worden. Aanpassing van de dosis moet worden gebaseerd op de respons en therapeutische doelen van iedere patiënt (onderhoud of reductie van de ijzerbelasting in het lichaam). Onderbreking van de behandeling met deferipron moet worden overwogen als de ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l.

Aanpassing van dosis in combinatie met andere ijzerchelatoren

Bij patiënten voor wie monotherapie inadequaat is, kan in combinatie met deferoxamine de standaarddosis van 75 mg/kg/dag Ferriprox worden toegevoegd, maar de dosis mag niet hoger zijn dan 100 mg/kg/dag.

In het geval van hartfalen geïnduceerd door ijzer moet 75-100 mg/kg/dag Ferriprox aan de behandeling met deferoxamine worden toegevoegd. De productinformatie van deferoxamine moet worden geraadpleegd.

Gelijktijdig gebruik van ijzerchelatoren wordt niet aangeraden bij patiënten van wie de ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l vanwege het risico op overtollige ontijzering.

Pediatrische patiënten

De beschikbare informatie over het gebruik van deferipron bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 10 jaar is beperkt. Geen informatie is beschikbaar over het gebruik van deferipron bij kinderen onder de 6 jaar.

Nierfunctiestoornis

De dosering hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox voor patiënten met terminaal nierfalen zijn niet bekend.

Leverfunctiestoornis

De dosering hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet bekend.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Herhaalde voorvallen van neutropenie in de anamnese.
- Agranulocytose in de anamnese.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Wegens het onbekende mechanisme van door deferipron geïnduceerde neutropenie, mogen patiënten geen geneesmiddelen nemen die neutropenie kunnen veroorzaken of geneesmiddelen die tot agranulocytose kunnen leiden (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Neutropenie/Agranulocytose

Aangetoond is dat deferipron neutropenie en agranulocytose veroorzaakt. Het aantal neutrofielen van de patiënt dient wekelijks gecontroleerd te worden.

In klinische onderzoeken is de wekelijkse bepaling van de neutrofielconcentraties zeer effectief gebleken bij het vaststellen van gevallen van neutropenie en agranulocytose en deze verdwenen zodra de therapie werd gestaakt. Als de patiënt een infectie ontwikkelt dient de behandeling met deferipron te worden gestaakt en de neutrofielenconcentratie vaker te worden gecontroleerd. Patiënten moet worden geadviseerd om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen van symptomen die wijzen op infectie, zoals koorts, zere keel of griepachtige symptomen.

De voorgestelde behandeling van gevallen van neutropenie wordt hieronder aangegeven. Aanbevolen wordt een dergelijk behandelprotocol gereed te hebben alvorens de patiënt op deferipron te zetten.

De behandeling met deferipron dient niet te worden gestart als de patiënt neutropenie heeft. Het risico op agranulocytose en neutropenie is hoger als het absolute aantal neutrofielen (ANC) bij basislijn minder is dan $1,5 \times 10^9/l$.

Bij neutropenie

Instrueer de patiënt het gebruik van deferipron en alle andere geneesmiddelen die tot neutropenie kunnen leiden onmiddellijk te staken. Adviseer de patiënt contact met anderen te beperken om de kans op infectie te verkleinen. Verricht onmiddellijk na de diagnose van neutropenie een volledig bloedbeeld, met een leukocytentelling, gecorrigeerd op de aanwezigheid van kernhoudende erythrocyten, een neutrofiële leukocytentelling, en een trombocytentelling, en herhaal dit dagelijks. Aanbevolen wordt na herstel van neutropenie gedurende drie achtereenvolgende weken wekelijks erythrocyten- en leukocytentellingen, neutrofiële leukocyten en trombocytentellingen te verrichten om er zeker van te zijn dat de patiënt volledig herstelt. Bij aanwijzingen van infectie gelijktijdig met neutropenie, dienen de geëigende kweken en diagnostische procedures te worden verricht en een geschikte therapie te worden ingesteld.

Bij ernstige neutropenie of agranulocytose

Volg de bovenvermelde richtlijnen en dien de geëigende therapie toe, zoals granulocytenkolonie stimulerende factor, beginnend op de dag dat de diagnose is gesteld; dien de therapie dagelijks toe totdat de aandoening verdwijnt. Zorg voor beschermende afzondering en neem, indien klinisch geïndiceerd, de patiënt op in het ziekenhuis.

Beperkte informatie is beschikbaar over herhaald toedienen van een testdosis. Daarom is in het geval van neutropenie een testdosis niet aanbevolen. Bij agranulocytose is een testdosis gecontra-indiceerd.

Carcinogeniciteit/mutageniciteit

Gezien de resultaten voor genotoxiciteit kan een carcinogeen vermogen van deferipron niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

Plasma Zn²⁺ concentratie

Controle van de plasma Zn²⁺ waarde en suppletie in geval van tekort verdienen aanbeveling.

HIV-positieve of andere immuungecompromitteerde patiënten

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van deferipron bij HIV-positieve of andere immuungecompromitteerde patiënten. Gezien het feit dat deferipron kan worden geassocieerd met neutropenie en agranulocytose, mag de behandeling van immuungecompromitteerde patiënten pas worden ingesteld als de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

Nier- of leverfunctiestoornissen en leverfibrose

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van deferipron bij patiënten met terminaal nierfalen of ernstige leverdisfunctie (zie rubriek 5.2). Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met terminaal nierfalen of met een ernstige leverfunctiestoornis. Gedurende de behandeling met deferipron moeten de lever- en nierfunctie bij deze patiëntenpopulaties worden gecontroleerd. Indien er een blijvende toename in de alanine-aminotransferase (ALT) is, dient onderbreking van de behandeling met deferipron te worden overwogen.

Bij thalassemiepatiënten bestaat er verband tussen leverfibrose en ijzerstapeling en/of hepatitis C. Grote voorzichtigheid is geboden om zeker te zijn dat de ijzerchelatie bij patiënten met hepatitis C optimaal is. Bij deze patiënten wordt zorgvuldige controle van de leverhistologie aanbevolen.

Verkleuring van de urine

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat hun urine een roodbruine verkleuring kan vertonen als gevolg van de uitscheiding van het ijzer-deferiproncomplex.

Neurologische aandoeningen

Neurologische aandoeningen zijn waargenomen bij kinderen die gedurende enkele jaren behandeld zijn met meer dan 2,5 keer de maximaal aanbevolen dosis, maar zijn tevens waargenomen met de standaarddosis deferipron. Voorschrijvende artsen worden eraan herinnerd dat het gebruik van doses van meer dan 100 mg/kg/dag wordt afgeraden. Het gebruik van deferipron moet worden gestaakt indien neurologische aandoeningen worden waargenomen (zie rubriek 4.8 en 4.9).

Combinatietherapie met andere ijzerchelatoren

Het gebruik van combinatietherapie moet op individuele basis worden overwogen. De respons op de therapie moet periodiek worden geëvalueerd en het optreden van bijwerkingen moet nauwgezet worden gevolgd. Fatale gevallen en levensbedreigende situaties (veroorzaakt door agranulocytose) zijn gerapporteerd met deferipron in combinatie met deferoxamine. Combinatietherapie met deferoxamine wordt niet aangeraden wanneer monotherapie met een van beide chelatoren adequaat is of wanneer ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l. Er zijn beperkte data beschikbaar over het gecombineerd gebruik van Ferriprox en deferasirox en voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van deze combinatietherapie wordt overwogen.

Hulpstoffen

De orale oplossing Ferriprox bevat het kleurmiddel Sunset Yellow (E110) dat allergische reacties kan veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wegens het onbekende mechanisme van door deferipron geïnduceerde neutropenie, mogen patiënten geen geneesmiddelen nemen die neutropenie kunnen veroorzaken of geneesmiddelen die tot agranulocytose kunnen leiden (zie rubriek 4.3).

Aangezien deferipron zich bindt aan metaalkationen, bestaat de mogelijkheid van interactie tussen deferipron en geneesmiddelen met trivalente kationen zoals antaciden met aluminium. Daarom is gelijktijdige toediening van antaciden die aluminium bevatten en deferipron niet aanbevolen.

De veiligheid van gelijktijdig gebruik van deferipron en vitamine C is niet officieel onderzocht. Gezien de gemelde ongewenste interactie die kan vóórkomen tussen deferoxamine en vitamine C, moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van deferipron en vitamine C.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen *toereikende* gegevens over het gebruik van deferipron bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor mensen is onbekend.

Wegens de clastogene en teratogene eigenschappen van het geneesmiddel, moet vrouwen in de vruchtbare leeftijd worden geadviseerd een zwangerschap te voorkomen. Deze vrouwen moet worden aangeraden anticonceptieve maatregelen te nemen en onmiddellijk te stoppen met het gebruik van deferipron als ze zwanger raken of van plan zijn zwanger te worden (zie rubriek 4.3).

Borstvoeding

Het is niet bekend of deferipron wordt uitgescheiden in moedermelk. Er zijn geen prenatale en postnatale reproductieonderzoeken verricht bij dieren. Deferipron mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven. Als een behandeling onvermijdbaar is, moet de borstvoeding worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werden geen effecten op de vruchtbaarheid of vroege embryonale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling met deferipron in klinische onderzoeken zijn gerapporteerd, zijn misselijkheid, braken, buikpijn en chromaturie; deze bijwerkingen traden bij meer dan 10% van de patiënten op. De ernstigste bijwerking die in klinische onderzoeken met deferipron is gemeld, is agranulocytosis, dat wordt gedefinieerd als een absolute hoeveelheid neutrofielen van minder dan $0,5 \times 10^9/l$; deze bijwerking trad bij ongeveer 1% van de patiënten op. Minder ernstige neutropenie-episodes werden bij ongeveer 5% van de patiënten gemeld.

Tabel met bijwerkingen

Frequentie van bijwerkingen: Zeer vaak ($\geq 1/10$), Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

SYSTEEM/ORGAANKLASSE	ZEER VAAK ($\geq 1/10$)	VAAK ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	FREQUENTIE NIET BEKEND
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Neutropenie Agranulocytose	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoelighedsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verhoogde eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid Buikpijn Braken	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag, netelroos
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	
Onderzoeken		Verhoogde leverenzymen	

Beschrijving van enkele bijwerkingen

De ernstigste bijwerking gemeld in klinisch onderzoek met deferipron is agranulocytose (neutrofiële leukocytenconcentratie $< 0,5 \times 10^9/l$), met een incidentie van 1,1% (0,6 gevallen per 100 patiënt-behandelingsjaren) (zie rubriek 4.4). De geconstateerde incidentie van de minder ernstige vorm van neutropenie (neutrofiële leukocytenconcentraties $< 1,5 \times 10^9/l$) is 4,9% (2,5 gevallen per 100 patiënt-behandelingsjaren). Dit percentage dient te worden bekeken in het kader van de onderliggende hoge incidentie van neutropenie bij thalassemiepatiënten, vooral bij patiënten met hypersplenie.

Episodes met diarree, meestal mild en van voorbijgaande aard, worden gemeld bij patiënten behandeld met deferipron. Gastro-intestinale verschijnselen zijn frequenter in het begin van de behandeling en verdwijnen bij de meeste patiënten binnen een paar weken zonder dat de behandeling wordt onderbroken. Bij sommige patiënten kan het heilzaam zijn de dosis deferipron te verlagen en dan weer terug te gaan naar de vorige dosis. Gevallen van artropathie, met matige pijn in een of meer gewrichten, tot ernstige artritis met effusie en significante invalidering zijn ook gemeld bij patiënten behandeld met deferipron. De gevallen van milde artropathie waren meestal van voorbijgaande aard.

Bij sommige patiënten die deferipron gebruiken, zijn verhoogde leverenzymwaarden gemeld. Bij de meeste van deze patiënten was deze verhoging asymptomatisch en voorbijgaand, en keerde terug naar baseline zonder dat de behandeling met deferipron werd gestaakt of de dosis verlaagd (zie rubriek 4.4).

Bij sommige patiënten werd er progressie van de fibrose, samenhangend met een verhoogde ijzerstapeling of hepatitis C, waargenomen.

Lage zink plasmawaarden zijn in verband gebracht met deferipron bij een klein aantal patiënten. De concentraties herstelden zich na orale zinksuppletie.

Neurologische aandoeningen (zoals cerebellaire symptomen, diplopie, laterale nystagmus, psychomotorische vertraging, handbewegingen en axiale hypotonie) zijn bij kinderen waargenomen die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2,5 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. Episodes van hypotonie, instabiliteit, niet kunnen lopen en hypertonie met onvermogen om ledematen te bewegen zijn gemeld bij kinderen in postmarketingsscenario's met standaarddoses deferipron. De neurologische aandoeningen namen gestaag af nadat deferipron gestaakt werd (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Het veiligheidsprofiel van combinatietherapie (deferipron en deferoxamine), waargenomen in klinische onderzoeken, postmarketingervaring of gepubliceerde literatuur, was consistent met het kenmerkende profiel voor monotherapie.

Data uit de gepoolde veiligheidsdatabase van klinische onderzoeken (1343 patiëntblootstellingsjaren aan monotherapie met Ferriprox en 244 patiëntblootstellingsjaren aan Ferriprox en deferoxamine) tonen statistisch significante ($p < 0,05$) verschillen in de incidentie van bijwerkingen op basis van Systeem/orgaanklasse voor “Hartaandoeningen”, “Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen” en “Nier- en urinewegaandoeningen”. De incidentie van “Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen” en “Nier- en urinewegaandoeningen” was lager bij combinatietherapie dan bij monotherapie, terwijl de incidentie van “Hartaandoeningen” bij combinatietherapie hoger was dan bij monotherapie. Het hogere percentage “Hartaandoeningen” dat gerapporteerd werd bij combinatietherapie vergeleken met monotherapie was mogelijk te wijten aan de hogere incidentie van patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen die combinatietherapie kregen. Zorgvuldige monitoring van cardiale voorvallen bij patiënten met combinatietherapie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

De incidentie van waargenomen bijwerkingen bij 18 kinderen en 97 volwassenen die behandeld werden met combinatietherapie was niet significant verschillend tussen de twee leeftijdsgroepen, behalve voor de incidentie van artropathie (11,1 % bij kinderen vs. geen gevallen bij volwassenen, $p = 0,02$). Evaluatie van het percentage bijwerkingen per 100 patiëntblootstellingsjaren liet zien dat alleen het percentage van diarree significant hoger was bij kinderen (11,1) dan bij volwassenen (2,0, $p = 0,01$).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er werden geen gevallen gemeld van acute overdosis. Er zijn echter neurologische aandoeningen (zoals cerebellaire symptomen, dubbelzien, laterale nystagmus, psychomotorische vertraging, handbewegingen en axiale hypotonie) bij kinderen waargenomen, die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2,5 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. De neurologische aandoeningen verminderden geleidelijk nadat de behandeling met deferipron werd stopgezet.

In het geval van een overdosis dient de patiënt onder nauwgezet klinisch toezicht te worden geplaatst.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: IJzerchelaatvormend middel, ATC code: V03AC02

Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel is deferipron (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridine-4-on), een bidentaats ligand dat ijzer bindt in een molaire verhouding van 3:1.

Farmacodynamische effecten

Klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat Ferriprox de ijzeruitscheiding bevordert en dat een dosis van 25 mg/kg driemaal daags zoals aangetoond door serumferritine ijzerstapeling kan voorkomen bij thalassemiepatiënten die een transfusiebehandeling krijgen. Gegevens uit de gepubliceerde literatuur

over onderzoeken naar de ijzerbalans bij patiënten met thalassemie major tonen aan dat het gelijktijdig gebruik van Ferriprox en deferoxamine (gelijktijdige toediening van beide chelatoren op dezelfde dag, ofwel tegelijkertijd ofwel opeenvolgend, bijv. Ferriprox overdag en deferoxamine 's nachts) een grotere ijzeruitscheiding bevordert dan elk van deze geneesmiddelen apart. Gebruikte doses Ferriprox in deze onderzoeken waren tussen 50 en 100 mg/kg/dag en doses deferoxamine tussen 40 en 60 mg/kg/dag. Chelatietherapie biedt echter niet beslist bescherming tegen orgaanbeschadiging geïnduceerd door ijzer.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

In de onderzoeken LA16-0102, LA-01 en LA08-9701 werd de werkzaamheid van Ferriprox vergeleken met die van deferoxamine voor het controleren van het serum ferritinegehalte van thalassemiepatiënten die afhankelijk zijn van transfusies. Ferriprox en deferoxamine waren equivalent bij het bevorderen van een netto stabilisatie of reductie in de ijzerstapeling in het lichaam, ondanks de continue transfusionele ijzertoeediening aan deze patiënten (geen verschil in de regressieanalyse tussen de twee behandelingsgroepen in het percentage patiënten met een negatieve serumferritinetrend; $p > 0,05$).

Om de myocardiale ijzerstapeling te kwantificeren, werd ook gebruik gemaakt van een MRI-methode (magnetic resonance imaging), T2*. Door teveel ijzer kan concentratieafhankelijk MRI T2*-signaalverlies optreden; dat wil zeggen dat myocardiaal ijzer de myocardiale MRI T2*-waarden verlaagt. Myocardiale MRI T2*-waarden van minder dan 20 ms zijn een afspiegeling van ijzerstapeling in het hart. Een toename in MRI T2* tijdens de behandeling betekent dat ijzer uit het hart wordt verwijderd. Er is een positieve correlatie gerapporteerd tussen de MRI T2*-waarden en de hartfunctie (zoals gemeten door de linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF)).

In onderzoek LA16-0102 werd de werkzaamheid van Ferriprox vergeleken met die van deferoxamine bij het verlagen van de ijzerstapeling in het hart en bij de verbetering van de hartfunctie (zoals gemeten door LVEF) in thalassemiepatiënten die afhankelijk waren van transfusies. Eenenzestig (61) patiënten met ijzerstapeling in het hart, die eerder werden behandeld met deferoxamine, werden random toegewezen aan de groep die het gebruik van deferoxamine voortzette (gemiddelde dosis 43 mg/kg/dag; N=31) of aan de groep die werd overgeschakeld op Ferriprox (gemiddelde dosis 92 mg/kg/dag, N=29). Gedurende het 12-maanden durende onderzoek nam de ijzerstapeling in het hart in de Ferriprox-groep meer af dan in de deferoxamine-groep. De cardiale T2* van patiënten die met Ferriprox werden behandeld, verbeterde met meer dan 3 ms vergeleken met een verandering van ongeveer 1 ms in patiënten die met deferoxamine werden behandeld. De LVEF vertoonde tegelijkertijd een toename ten opzichte van basislijn van $3,07 \pm 3,58$ absolute eenheden (%) in de Ferriprox-groep en van $0,32 \pm 3,38$ absolute eenheden (%) in de deferoxamine-groep (verschil tussen de groepen; $p=0,003$).

In onderzoek LA12-9907 werden de overleving, incidentie van hartziekte en progressie van hartziekte vergeleken in 129 patiënten met thalassemie major die ten minste 4 jaar werden behandeld met Ferriprox (N=54) of deferoxamine (N=75). De cardiale eindpunten werden geëvalueerd met behulp van een echocardiogram, electrocardiogram, classificatie op basis van de New York Heart Association en overlijden door hartziekte. Er was geen significant verschil in het percentage patiënten met hartdisfunctie bij de eerste evaluatie (13% voor Ferriprox vs. 16% voor deferoxamine). Van de patiënten die bij de eerste evaluatie hartdisfunctie hadden, vertoonde geen van de patiënten die met Ferriprox werden behandeld een verslechtering in hun cardiale status vergeleken met vier (33%) patiënten die met deferoxamine werden behandeld ($p=0,245$). Nieuw gediagnosticeerde hartdisfunctie trad op bij 13 (20,6%) patiënten die met deferoxamine werden behandeld en bij 2 (4,3%) patiënten die met Ferriprox werden behandeld en bij de eerste evaluatie geen hartziekte vertoonden ($p=0,013$). Over het geheel genomen vertoonden minder patiënten die met Ferriprox werden behandeld een verslechtering in hun hartdisfunctie van de eerste evaluatie tot de laatste evaluatie dan patiënten die met deferoxamine werden behandeld (4% vs. 20%, $p=0,007$).

Gegevens van de gepubliceerde literatuur komen overeen met de resultaten van de Apotex-onderzoeken, hetgeen aangeeft dat patiënten die met Ferriprox worden behandeld minder hartziekte

en/of een toename in de overleving hebben in vergelijking met patiënten die met deferoxamine worden behandeld.

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek is het effect geëvalueerd van combinatietherapie met Ferriprox en deferoxamine bij patiënten met thalassemie major die voorheen de standaardchelatie monotherapie met onderhuidse toediening van deferoxamine ontvingen en lichte tot matige myocardiale ijzerstapeling hadden (myocardiale T2* van 8 tot 20 ms). Na randomiseren kregen 32 patiënten deferoxamine (34,9 mg/kg/dag gedurende 5 dagen/week) en Ferriprox (75 mg/kg/dag) en kregen 33 patiënten monotherapie met deferoxamine (43,4 mg/kg/dag gedurende 5 dagen/week). Na een jaar onderzoekstherapie vertoonden patiënten met gelijktijdige chelatietherapie een significant grotere reductie in serumferritine (van 1574 µg/l naar 598 µg/l bij combinatietherapie vs. 1379 µg/l naar 1146 µg/l bij monotherapie met deferoxamine, $p < 0.001$), een significant grotere reductie in myocardiale ijzerstapeling, beoordeeld op een toename in MRI T2* (van 11,7 ms naar 17,7 ms bij combinatietherapie vergeleken met 12,4 ms naar 15,7 ms bij monotherapie met deferoxamine, $p = 0,02$) en een significant grotere reductie in ijzerconcentratie in de lever, ook beoordeeld op een toename in MRI T2* (van 4,9 ms naar 10,7 ms bij combinatietherapie vs. 4,2 ms naar 5,0 ms bij monotherapie met deferoxamine, $p < 0,001$).

Onderzoek LA37-1111 is uitgevoerd om het effect van enkele therapeutische (33 mg/kg) en suprathérapeutische (50 mg/kg) orale doses deferipron te evalueren op de duur van het QT-interval van het hart bij gezonde proefpersonen. Het maximumverschil tussen de kleinste kwadratische afwijking van de therapeutische dosis en de placebo was 3,01 ms (95% eenzijdige UCL: 5,01 ms) en tussen de kleinste kwadratische afwijking van de suprathérapeutische dosis en de placebo 5,23 ms (95% eenzijdige UCL: 7,19 ms). Hieruit kan geconcludeerd worden dat Ferriprox geen signifiante verlenging van het QT-interval oplevert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Deferipron wordt snel geabsorbeerd uit het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal. De piekserumconcentratie wordt 45 tot 60 minuten na toediening van een enkele dosis bij nuchtere patiënten bereikt. Deze concentratie wordt verlengd met 2 uur bij niet-nuchtere patiënten.

Na een dosis van 25 mg/kg zijn bij niet-nuchtere patiënten lagere piekserumconcentraties waargenomen (85 µmol/l) dan bij nuchtere patiënten (126 µmol/l), hoewel er geen afname was van de hoeveelheid geresorbeerde deferipron als het met voedsel werd toegediend.

Metabolisme

Deferipron wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot een glucuronideconjugaat. Deze metaboliet mist het ijzerbindend vermogen vanwege inactivering van de 3-hydroxygroep van deferipron. Piekserumconcentraties van de glucuronide worden 2 tot 3 uur na toediening van deferipron bereikt.

Eliminatie

Bij mensen wordt deferipron voornamelijk via de nieren uitgescheiden; 75% tot 90% van de ingenomen dosis wordt gedurende de eerste 24 uur in de urine teruggevonden in de vorm van vrij deferipron, de glucuronidemetaboliet en het ijzer-deferiproncomplex. Eliminatie in variabele hoeveelheden via de feces is gemeld. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bij de meeste patiënten 2 tot 3 uur.

Nierfunctiestoornis

Er is een open-label, niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek met parallelle groepen uitgevoerd om het effect van een nierfunctiestoornis op de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van een enkele 33 mg/kg orale dosis Ferriprox te bepalen. De deelnemers werden in vier groepen verdeeld, gebaseerd op hun eGFR (estimated glomerular filtration rate of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid): gezonde vrijwilligers (eGFR ≥ 90 ml/min per 1,73m²), lichte nierfunctiestoornis (eGFR 60-89 ml/min per 1,73m²), matige nierfunctiestoornis (eGFR 30-59 ml/min per 1,73m²) en ernstige nierfunctiestoornis

(eGFR 15–29 ml/min per 1,73m²). Systemische blootstelling aan deferipron en de metaboliet ervan deferipron-3-*O*-glucuronide werd bepaald via de PK-parameters C_{max} en AUC.

Ongeacht de ernst van de nierfunctiestoornis werd het merendeel van de dosis Ferriprox in de eerste 24 uur als deferipron-3-*O*-glucuronide met de urine uitgescheiden. Er werd geen significant effect van een nierfunctiestoornis op de systemische blootstelling aan deferipron vastgesteld. Systemische blootstelling aan het inactieve 3-*O*-glucuronide werd hoger naarmate de eGFR lager was. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek hoeft de Ferriproxdosering niet aangepast te worden voor patiënten met een nierfunctiestoornis. De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox voor patiënten met terminaal nierfalen zijn niet bekend.

Leverfunctiestoornis

Er werd een open-label, niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek met parallelle groepen uitgevoerd om het effect van een leverfunctiestoornis op de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van een enkele 33 mg/kg orale dosis Ferriprox te bepalen. De deelnemers werden verdeeld over drie groepen gebaseerd op hun child-pughscore: gezonde vrijwilligers, lichte leverfunctiestoornis (klasse A: 5-6 punten) en matige leverfunctiestoornis (klasse B: 7-9 punten). Systemische blootstelling aan deferipron en de metaboliet ervan deferipron-3-*O*-glucuronide werd bepaald via de PK-parameters C_{max} en AUC. De AUC's van deferipron waren gelijk voor alle behandelgroepen, maar C_{max} was 20% lager bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis vergeleken met gezonde vrijwilligers. De AUC van deferipron-3-*O*-glucuronide was 10% lager en C_{max} 20% lager bij patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis, vergeleken met gezonde vrijwilligers. Er werd een ernstig ongewenst voorval van acute lever- en nierschade genoteerd bij een deelnemer met een matige leverfunctiestoornis. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek is er geen aanpassing nodig in de Ferriproxdosering voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis.

De invloed van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van deferipron en deferipron-3-*O*-glucuronide is niet onderzocht. De veiligheid en farmacokinetiek van Ferriprox bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet bekend.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinisch onderzoek is verricht bij dieren waaronder muizen, ratten, konijnen, honden en apen.

De meest frequente bevindingen bij dieren met ijzerstapeling bij een dosering van 100 mg/kg/dag en meer waren hematologische effecten zoals beenmergdepressie en verlaagde erythrocyten- en leukocytentelling en/of trombocytentelling in perifere bloed.

Atrofie van de thymus, het lymfweefsel en de testis, en hypertrofie van de bijnieren zijn gemeld bij doses van 100 mg/kg/dag of hoger bij dieren zonder ijzerstapeling.

Er is met deferipron geen carcinogeniciteitsonderzoek bij dieren gedaan. Het genotoxisch vermogen van deferipron werd beoordeeld aan de hand van een aantal *in vitro* en *in vivo* tests. Deferipron vertoonde geen directe mutagene eigenschappen maar wel clastogene eigenschappen bij *in vitro* proeven en *in vivo* bij dieren.

Deferipron was teratogeen en embryotoxisch in vruchtbaarheidsonderzoek bij zwangere ratten en konijnen zonder ijzerstapeling bij lage doseringen van 25 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling gerapporteerd bij mannelijke en vrouwelijke ratten zonder ijzerstapeling die orale deferipron kregen in doses van maximaal 75 mg/kg tweemaal per dag gedurende 28 dagen (mannetjes) of 2 weken (vrouwtjes) voorafgaande aan de paring tot beëindiging (mannetjes) of tot en met vroege gestatie (vrouwtjes). Bij vrouwtjes leidde een effect op oestrus tot een langere tijd tot een bevestiging van de paring bij alle geteste doses.

Er zijn geen prenatale en postnatale vruchtbaarheidsonderzoeken gedaan bij dieren.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Gezuiverd water
Hydroxyethylcellulose
Glycerol (E422)
Zoutzuur, geconcentreerd voor aanpassing van de pH
Kunstmatige kersensmaak
Pepermuntolie
Sunset Yellow (E110)
Sucralose (E955)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.
Na opening binnen 35 dagen gebruiken.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30 °C. In de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amber polyethyleentereftalaat (PET) flessen met kinderveilige sluiting (polypropyleen) en een gegraduateerde maatbeker (polypropyleen).

Iedere verpakking bevat één fles van 250 ml of 500 ml orale oplossing.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 augustus 1999

Datum van laatste verlenging: 25 augustus 2009

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Apotex Nederland B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Nederland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder dient in iedere verpakking een herinneringskaart voor de patiënt/verzorger te plaatsen; de tekst op deze kaart staat op de bijsluiter.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLES MET 100 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten
deferipron

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een tablet bevat 500 mg deferipron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

100 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/108/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ferriprox 500 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLESSEN MET EEN INHOUD VAN 250 ML OF 500 ML

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ferriprox 100 mg/ml orale oplossing
deferipron

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Iedere ml orale oplossing bevat 100 mg deferipron (25 g deferipron in 250 ml).
Iedere ml orale oplossing bevat 100 mg deferipron (50 g deferipron in 500 ml).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat Sunset Yellow (E110); zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

250 ml orale oplossing
500 ml orale oplossing

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening binnen 35 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

In de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ferriprox 100 mg/ml

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

FLES MET 50 TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten
deferipron

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Een tablet bevat 1000 mg deferipron.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

50 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Oraal gebruik

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik en zicht van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Na opening binnen 50 dagen gebruiken.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30 °C.

Houd de flacon goed gesloten ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/99/108/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Ferriprox 1000 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ferriprox 500 mg filmomhulde tabletten deferipron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Aan deze bijsluiter is een herinneringskaart voor patiënten/verzorgers bevestigd. Scheur deze kaart af en vul hem in. Lees de kaart zorgvuldig en draag hem altijd bij u.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Ferriprox en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ferriprox en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ferriprox bevat het werkzame bestanddeel deferipron. Ferriprox is een ijzerchelator, een geneesmiddel dat overtollig ijzer uit het lichaam verwijdert.

Ferriprox is geïndiceerd voor het behandelen van ijzerstapeling veroorzaakt door frequente bloedtransfusies bij patiënten met thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd of inadequaat is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt een voorgeschiedenis van herhaalde episodes van neutropenie (laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen)).
- U hebt een voorgeschiedenis van agranulocytose (erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen)).
- U gebruikt momenteel medicijnen waarvan bekend is dat ze neutropenie of agranulocytose veroorzaken (zie de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- de ernstigste bijwerking die zich kan voordoen na gebruik van Ferriprox is een erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen). Deze aandoening die ernstige neutropenie of agranulocytose heet, is bij 1 tot 2 op de 100 mensen voorgekomen die Ferriprox in klinische onderzoeken hebben gebruikt. Aangezien witte bloedcellen infecties helpen bestrijden, kan een laag aantal neutrofielen het risico vergroten dat u een ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie ontwikkelt. Om te controleren of u neutropenie hebt, vraagt uw arts u regelmatig – zo vaak als wekelijks – een bloedtest te ondergaan (om het aantal witte bloedcellen te controleren) terwijl u met Ferriprox wordt behandeld. Het is erg belangrijk dat u zich aan al deze afspraken houdt. Zie de herinneringskaart voor patiënten/verzorgers die aan deze bijsluiter bevestigd is. U dient alle

symptomen van een infectie, zoals koorts, zere keel of griepachtige symptomen, onmiddellijk aan uw arts te melden.

- als u HIV-positief bent of als uw leverfunctie ernstig is aangetast, kan uw arts u adviseren aanvullende tests te ondergaan.

Uw arts zal u ook vragen onderzoeken naar de ijzerstapeling in het lichaam te ondergaan. Ook kan hij of zij u vragen een leverbiopsie te ondergaan.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruik geen medicijnen waarvan bekend is dat ze neutropenie of agranulocytose veroorzaken (zie de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Gebruikt u naast Ferriprox nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Gebruik geen zuurremmende middelen op basis van aluminium terwijl u Ferriprox gebruikt.

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u vitamine C gebruikt in combinatie met Ferriprox.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent of als u probeert zwanger te worden. Dit geneesmiddel kan uw baby ernstige schade toebrengen. U dient een betrouwbaar voorbehoedmiddel te gebruiken als u Ferriprox gebruikt. Vraag uw arts om advies over de beste methode voor u. Als u zwanger wordt terwijl u Ferriprox neemt, moet u het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk staken en uw arts inlichten.

Gebruik geen Ferriprox als u borstvoeding geeft. Zie de herinneringskaart voor patiënten/verzorgers die aan deze bijsluiter bevestigd is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Niet van toepassing.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De hoeveelheid Ferriprox die u moet innemen is afhankelijk van uw gewicht. De gebruikelijke dosering is 25 mg/kg, driemaal daags, met een totale dagelijkse dosering van 75 mg/kg. De totale dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 100 mg/kg. Neem de eerste dosis 's morgens in. Neem de tweede dosis 's middags in. Neem de derde dosis 's avonds in. Ferriprox mag met of zonder voedsel worden ingenomen; u vindt het wellicht gemakkelijk te onthouden als u Ferriprox met de maaltijd neemt.

Hebt u te veel van dit middel ingenomen?

Er zijn geen meldingen van een acute overdosis met Ferriprox. Indien u ongewild meer dan de voorgeschreven dosis zou innemen, dient u contact op te nemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Ferriprox is het effectiefst als u geen doses overslaat. Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u het zich herinnert en neem de volgende dosis op de normale tijd in. Als u meer dan een enkele dosis vergeet, neem dan geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen. Ga gewoon door met het gebruikelijke schema. U mag uw totale dagelijkse dosis niet wijzigen zonder eerst uw arts te raadplegen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerking van Ferriprox is een erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen). Deze aandoening, die ernstige neutropenie of agranulocytose wordt genoemd, heeft zich bij 1 tot 2 op de 100 mensen voorgedaan die tijdens klinische onderzoeken Ferriprox hebben genomen. Een laag aantal witte bloedcellen kan gepaard gaan met een ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie. U dient onmiddellijk contact op te nemen met uw arts als u symptomen van een infectie hebt, zoals koorts, keelpijn of griepachtige symptomen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 10 gebruikers voorkomen):

- buikpijn
- misselijkheid
- braken
- rode/bruine verkleuring van de urine

Als u misselijk bent of moet overgeven, kan het helpen om Ferriprox met voedsel in te nemen. Verkleuring van de urine komt zeer vaak voor en is niet schadelijk.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):

- laag aantal witte bloedcellen (agranulocytose en neutropenie)
- hoofdpijn
- diarree
- verhoogde leverenzymen
- vermoeidheid
- toegenomen eetlust

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- allergische reacties waaronder huiduitslag of galbulten

Voorvallen van gewrichtspijn en zwelling varieerden van milde pijn in één of meer gewrichten tot ernstige invaliditeit. In de meeste gevallen verdween de pijn gedurende de tijd dat de patiënten Ferriprox gebruikten.

Er is melding gemaakt van neurologische aandoeningen (zoals tremoren, loopproblemen, dubbel zien, onvrijwillige spiersamentrekkingen, problemen met bewegingscoördinatie) bij kinderen die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. Dit is tevens waargenomen met de standaarddosis deferipron. Deze kinderen herstelden van deze symptomen nadat Ferriprox gestaakt werd.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren beneden 30 °C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is deferipron. Elk tablet bevat 500 mg deferipron.

De andere stoffen in dit middel zijn: *Tabletkern*: Microkristallijne cellulose, Magnesiumstearaat, Colloïdaal siliciumdioxide. *Coating*: Hypromellose, Macrogol, Titaandioxide.

Hoe ziet Ferriprox eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ferriprox-tabletten van 500 mg zijn witte tot gebroken witte, capsulevormige, filmomhulde tabletten met aan één zijde het opschrift "APO" deelbaar "500" en zonder opschrift aan de andere zijde. De tabletten zijn voorzien van een breukgleuf en kunnen in tweeën worden gebroken. Ferriprox is verpakt in flacons van 100 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Fabrikant: Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

Swedish Orphan Biovitrum 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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ferriprox 100 mg/ml orale oplossing deferipron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Aan deze bijsluiter is een herinneringskaart voor patiënten/verzorgers bevestigd. Scheur deze kaart af en vul hem in. Lees de kaart zorgvuldig en draag hem altijd bij u.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Ferriprox en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ferriprox en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ferriprox bevat het werkzame bestanddeel deferipron. Ferriprox is een ijzerchelator, een geneesmiddel dat overtollig ijzer uit het lichaam verwijdert.

Ferriprox is geïndiceerd voor het behandelen van ijzerstapeling veroorzaakt door frequente bloedtransfusies bij patiënten met thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd of inadequaat is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt een voorgeschiedenis van herhaalde episodes van neutropenie (laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen)).
- U hebt een voorgeschiedenis van agranulocytose (erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen)).
- U gebruikt momenteel medicijnen waarvan bekend is dat ze neutropenie of agranulocytose veroorzaken (zie de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- de ernstigste bijwerking die zich kan voordoen na gebruik van Ferriprox is een erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen). Deze aandoening die ernstige neutropenie of agranulocytose heet, is bij 1 tot 2 op de 100 mensen voorgekomen die Ferriprox in klinische onderzoeken hebben gebruikt. Aangezien witte bloedcellen infecties helpen bestrijden, kan een laag aantal neutrofielen het risico vergroten dat u een ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie ontwikkelt. Om te controleren of u neutropenie hebt, vraagt uw arts u regelmatig – zo vaak als wekelijks - een bloedtest te ondergaan (om het aantal witte bloedcellen te controleren) terwijl u met Ferriprox wordt behandeld. Het is erg belangrijk dat u zich aan al deze afspraken houdt. Zie de herinneringskaart voor patiënten/verzorgers die aan deze bijsluiter bevestigd is. U dient alle

symptomen van een infectie, zoals koorts, zere keel of griepachtige symptomen, onmiddellijk aan uw arts te melden.

- als u HIV-positief bent of als uw leverfunctie ernstig is aangetast, kan uw arts u adviseren aanvullende tests te ondergaan.

Uw arts zal u ook vragen onderzoeken naar de ijzerstapeling in het lichaam te ondergaan. Ook kan hij of zij u vragen een leverbiopsie te ondergaan.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruik geen medicijnen waarvan bekend is dat ze neutropenie of agranulocytose veroorzaken (zie de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Gebruikt u naast Ferriprox nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Gebruik geen zuurremmende middelen op basis van aluminium terwijl u Ferriprox gebruikt.

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u vitamine C gebruikt in combinatie met Ferriprox.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent of als u probeert zwanger te worden. Dit geneesmiddel kan uw baby ernstige schade toebrengen. U dient een betrouwbaar voorbehoedmiddel te gebruiken als u Ferriprox gebruikt. Vraag uw arts om advies over de beste methode voor u. Als u zwanger wordt terwijl u Ferriprox neemt, moet u het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk staken en uw arts inlichten.

Gebruik geen Ferriprox als u borstvoeding geeft. Zie de herinneringskaart voor patiënten/verzorgers die aan deze bijsluiter bevestigd is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Niet van toepassing.

Ferriprox orale oplossing bevat Sunset Yellow (E110)
Sunset Yellow (E110) is een kleurstof die allergische reacties kan veroorzaken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De hoeveelheid Ferriprox die u moet innemen is afhankelijk van uw gewicht. De gebruikelijke dosering is 25 mg/kg, driemaal daags, met een totale dagelijkse dosering van 75 mg/kg. De totale dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 100 mg/kg. Gebruik de maatbeker om de door uw arts voorgeschreven hoeveelheid af te meten. Neem de eerste dosis 's morgens in. Neem de tweede dosis 's middags in. Neem de derde dosis 's avonds in. Ferriprox mag met of zonder voedsel worden ingenomen; u vindt het wellicht gemakkelijk te onthouden als u Ferriprox met de maaltijd neemt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Er zijn geen meldingen van een acute overdosis met Ferriprox. Indien u ongewild meer dan de voorgeschreven dosis zou innemen, dient u contact op te nemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Ferriprox is het effectiefst als u geen doses overslaat. Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u het zich herinnert en neem de volgende dosis op de normale tijd in. Als u meer dan een enkele dosis vergeet, neem dan geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen. Ga gewoon door met het gebruikelijke schema. U mag uw totale dagelijkse dosis niet wijzigen zonder eerst uw arts te raadplegen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerking van Ferriprox is een erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen). Deze aandoening, die ernstige neutropenie of agranulocytose wordt genoemd, heeft zich bij 1 tot 2 op de 100 mensen voorgedaan die tijdens klinische onderzoeken Ferriprox hebben genomen. Een laag aantal witte bloedcellen kan gepaard gaan met een ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie. U dient onmiddellijk contact op te nemen met uw arts als u symptomen van een infectie hebt, zoals koorts, keelpijn of griepachtige symptomen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 10 gebruikers voorkomen):

- buikpijn
- misselijkheid
- braken
- rode/bruine verkleuring van de urine

Als u misselijk bent of moet overgeven, kan het helpen om Ferriprox met voedsel in te nemen. Verkleuring van de urine komt zeer vaak voor en is niet schadelijk.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):

- laag aantal witte bloedcellen (agranulocytose en neutropenie)
- hoofdpijn
- diarree
- verhoogde leverenzymen
- vermoeidheid
- toegenomen eetlust

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- allergische reacties waaronder huiduitslag of galbulten

Voorvallen van gewrichtspijn en zwelling varieerden van milde pijn in één of meer gewrichten tot ernstige invaliditeit. In de meeste gevallen verdween de pijn gedurende de tijd dat de patiënten Ferriprox gebruikten.

Er is melding gemaakt van neurologische aandoeningen (zoals tremoren, loopproblemen, dubbel zien, onvrijwillige spiersamentrekkingen, problemen met bewegingscoördinatie) bij kinderen die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. Dit is tevens waargenomen met de standaarddosis deferipron. Deze kinderen herstelden van deze symptomen nadat Ferriprox gestaakt werd.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Na opening binnen 35 dagen gebruiken. Bewaren beneden 30 °C. In de oorspronkelijke verpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is deferipron. Iedere ml orale oplossing bevat 100 mg deferipron.

De andere stoffen in dit middel zijn: gezuiverd water, hydroxyethylcellulose; glycerol (E422); geconcentreerd zoutzuur (voor aanpassing van de pH); kunstmatige kersensmaak; pepermuntolie; Sunset Yellow (E110); sucralose (E955).

Hoe ziet Ferriprox eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ferriprox orale oplossing is een heldere, oranje-rode vloeistof. Het is verpakt in flessen met een inhoud van 250 ml of 500 ml.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Fabrikant: Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

Swedish Orphan Biovitrum 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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Ferriprox 1000 mg filmomhulde tabletten deferipron

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Aan deze bijsluiter is een herinneringskaart voor patiënten/verzorgers bevestigd. Scheur deze kaart af en vul hem in. Lees de kaart zorgvuldig en draag hem altijd bij u.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Ferriprox en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Ferriprox en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Ferriprox bevat het werkzame bestanddeel deferipron. Ferriprox is een ijzerchelator, een geneesmiddel dat overtollig ijzer uit het lichaam verwijdert.

Ferriprox is geïndiceerd voor het behandelen van ijzerstapeling veroorzaakt door frequente bloedtransfusies bij patiënten met thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd of inadequaat is.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt een voorgeschiedenis van herhaalde episodes van neutropenie (laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen)).
- U hebt een voorgeschiedenis van agranulocytose (erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen)).
- U gebruikt momenteel medicijnen waarvan bekend is dat ze neutropenie of agranulocytose veroorzaken (zie de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

- de ernstigste bijwerking die zich kan voordoen na gebruik van Ferriprox is een erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen). Deze aandoening die ernstige neutropenie of agranulocytose heet, is bij 1 tot 2 op de 100 mensen voorgekomen die Ferriprox in klinische onderzoeken hebben gebruikt. Aangezien witte bloedcellen infecties helpen bestrijden, kan een laag aantal neutrofielen het risico vergroten dat u een ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie ontwikkelt. Om te controleren of u neutropenie hebt, vraagt uw arts u regelmatig – zo vaak als wekelijks – een bloedtest te ondergaan (om het aantal witte bloedcellen te controleren) terwijl u met Ferriprox wordt behandeld. Het is erg belangrijk dat u zich aan al deze afspraken houdt. Zie de herinneringskaart voor patiënten/verzorgers die aan deze bijsluiter bevestigd is. U dient alle

symptomen van een infectie, zoals koorts, zere keel of griepachtige symptomen, onmiddellijk aan uw arts te melden.

- als u HIV-positief bent of als uw leverfunctie ernstig is aangetast, kan uw arts u adviseren aanvullende tests te ondergaan.

Uw arts zal u ook vragen onderzoeken naar de ijzerstapeling in het lichaam te ondergaan. Ook kan hij of zij u vragen een leverbiopsie te ondergaan.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruik geen medicijnen waarvan bekend is dat ze neutropenie of agranulocytose veroorzaken (zie de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Gebruikt u naast Ferriprox nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Gebruik geen zuurremmende middelen op basis van aluminium terwijl u Ferriprox gebruikt.

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u vitamine C gebruikt in combinatie met Ferriprox.

Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik dit geneesmiddel niet als u zwanger bent of als u probeert zwanger te worden. Dit geneesmiddel kan uw baby ernstige schade toebrengen. U dient een betrouwbaar voorbehoedmiddel te gebruiken als u Ferriprox gebruikt. Vraag uw arts om advies over de beste methode voor u. Als u zwanger wordt terwijl u Ferriprox neemt, moet u het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk staken en uw arts inlichten.

Gebruik geen Ferriprox als u borstvoeding geeft. Zie de herinneringskaart voor patiënten/verzorgers die aan deze bijsluiter bevestigd is.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Niet van toepassing.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De hoeveelheid Ferriprox die u moet innemen is afhankelijk van uw gewicht. De gebruikelijke dosering is 25 mg/kg, driemaal daags, met een totale dagelijkse dosering van 75 mg/kg. De totale dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 100 mg/kg. Neem de eerste dosis 's morgens in. Neem de tweede dosis 's middags in. Neem de derde dosis 's avonds in. Ferriprox mag met of zonder voedsel worden ingenomen; u vindt het wellicht gemakkelijk te onthouden als u Ferriprox met de maaltijd neemt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Er zijn geen meldingen van een acute overdosis met Ferriprox. Indien u ongewild meer dan de voorgeschreven dosis zou innemen, dient u contact op te nemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Ferriprox is het effectiefst als u geen doses overslaat. Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u het zich herinnert en neem de volgende dosis op de normale tijd in. Als u meer dan een enkele dosis vergeet, neem dan geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen. Ga gewoon door met het gebruikelijke schema. U mag uw totale dagelijkse dosis niet wijzigen zonder eerst uw arts te raadplegen.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerking van Ferriprox is een erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen). Deze aandoening, die ernstige neutropenie of agranulocytose wordt genoemd, heeft zich bij 1 tot 2 op de 100 mensen voorgedaan die tijdens klinische onderzoeken Ferriprox hebben genomen. Een laag aantal witte bloedcellen kan gepaard gaan met een ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie. U dient onmiddellijk contact op te nemen met uw arts als u symptomen van een infectie hebt, zoals koorts, keelpijn of griepachtige symptomen.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op 10 gebruikers voorkomen):

- buikpijn
- misselijkheid
- braken
- rode/bruine verkleuring van de urine

Als u misselijk bent of moet overgeven, kan het helpen om Ferriprox met voedsel in te nemen. Verkleuring van de urine komt zeer vaak voor en is niet schadelijk.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers voorkomen):

- laag aantal witte bloedcellen (agranulocytose en neutropenie)
- hoofdpijn
- diarree
- verhoogde leverenzymen
- vermoeidheid
- toegenomen eetlust

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- allergische reacties waaronder huiduitslag of galbulten

Voorvallen van gewrichtspijn en zwelling varieerden van milde pijn in één of meer gewrichten tot ernstige invaliditeit. In de meeste gevallen verdween de pijn gedurende de tijd dat de patiënten Ferriprox gebruikten.

Er is melding gemaakt van neurologische aandoeningen (zoals tremoren, loopproblemen, dubbel zien, onvrijwillige spiersamentrekkingen, problemen met bewegingscoördinatie) bij kinderen die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. Dit is tevens waargenomen met de standaarddosis deferipron. Deze kinderen herstelden van deze symptomen nadat Ferriprox gestaakt werd.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket na EXP.

Bewaren beneden 30 °C. Houd de flacon goed gesloten ter bescherming tegen vocht. Na opening binnen 50 dagen gebruiken.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is deferipron. Ieder tablet van 1000 mg bevat 1000 mg deferipron.

De andere stoffen in dit middel zijn: *Tabletkern*: Methylcellulose, Crospovidon, Magnesiumstearaat. *Coating*: Hypromellose, Hydroxypropylcellulose, Macrogol, Titaandioxide.

Hoe ziet Ferriprox eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Ferriprox-tabletten van 1000 mg zijn witte tot gebroken witte, capsulevormige tabletten met filmlaag en de opdruk "APO" / "1000" aan de ene kant en onbedrukt aan de andere. De tabletten zijn voorzien van een breukgleuf en kunnen in tweeën worden gebroken. Ferriprox is verpakt in flacons met 50 tabletten.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Fabrikant: Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nederland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

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

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

Swedish Orphan Biovitrum 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

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in .

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

HERINNERINGSKAART VOOR DE PATIËNT/VERZORGER

<p>((Vooromslag)):</p> <p>Belangrijke veiligheidsherinneringen voor patiënten die Ferriprox (deferipron) gebruiken</p> <p>Voorschrijvend arts: _____</p> <p>Telefoonnummer: _____</p>	<p>((Achteromslag))</p> <p>VOOR VROUWEN IN DE VRUCHTBARE LEEFTIJD</p> <p>Gebruik Ferriprox niet als u zwanger bent of als u probeert zwanger te worden. Als Ferriprox tijdens de zwangerschap gebruikt wordt, kan het geboren kind ernstige schade oplopen.</p> <p>U moet effectieve anticonceptie gebruiken terwijl u Ferriprox gebruikt. Vraag uw arts welke methode het geschiktst is voor u. Als u zwanger wordt terwijl u Ferriprox gebruikt, dient u het gebruik onmiddellijk te staken en uw arts in te lichten. U mag Ferriprox niet gebruiken als u borstvoeding geeft.</p>
<p>((Binnenkant 1))</p> <p>CONTROLE VAN HET AANTAL WITTE BLOEDCELLEN ALS U FERRIPROX GEBRUIKT</p> <p>Er is een kleine kans dat u agranulocytose ontwikkelt (erg laag aantal witte bloedcellen) terwijl u Ferriprox gebruikt. Dit kan tot een ernstige infectie leiden. Hoewel agranulocytose slechts bij 1 tot 2 op de 100 gebruikers optreedt, is het belangrijk dat uw bloed regelmatig gecontroleerd wordt.</p>	<p>((Binnenkant 2))</p> <p>Zorg dat u het volgende doet:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Laat uw bloed wekelijks controleren.2. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u koorts, een zere keel of griepachtige symptomen krijgt.