

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane
Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 500 mg deferypronu.

Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane
Każda tabletka zawiera 1000 mg deferypronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane
Białe lub prawie białe tabletki w kształcie kapsułek, powlekane, z oznakowaniem „APO”, linią podziału, „500” po jednej stronie, gładkie po drugiej. Tabletki mają rowek ułatwiający dzielenie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane
Białe lub prawie białe tabletki w kształcie kapsułek, powlekane, z oznakowaniem „APO”, linią podziału, „1000” po jednej stronie, gładkie po drugiej. Tabletki mają rowek ułatwiający dzielenie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapię lekiem Ferriprox stosuje się w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującymi jest niewystarczające lub istnieją ku niemu przeciwwskazania.

Ferriprox łącznie z innym środkiem chelatującym (patrz punkt 4.4) stosuje się u pacjentów z talasemią typu major, u których monoterapia innym środkiem chelatującym żelazo jest nieskuteczna lub gdy zapobieganie zagrażającym życiu skutkom przeładowania żelazem (głównie przeładowania mięśnia sercowego) lub ich leczenie uzasadnia szybką lub intensywną korektę (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie deferypronu powinno być rozpoczęte i kontynuowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z talasemią.

Dawkowanie

Deferypron zazwyczaj podaje się po 25 mg/kg masy ciała, doustnie, trzy razy na dobę, łącznie 75 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkę na kilogram masy ciała oblicza się z dokładnością do 250 mg (z dokładnością odnoszącą się do zawartości deferypronu w połowie tabletki). Tabele przedstawione poniżej zawierają zalecane dawki dla masy ciała co 10 kilogramów.

Aby uzyskać dawkę około 75 mg/kg mc./dobę należy użyć liczby tabletek podanej w tabelach na masę ciała pacjenta. Zestawiono przykładowe wartości dla masy ciała co 10 kg.

Tabela dawkowania tabletek powlekanych Ferriprox 500 mg

Masa ciała (kg)	Łączna dawka dobową (mg)	Dawka (mg, trzy razy/dobę)	Liczba tabletek (trzy razy/dobę)
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

Tabela dawkowania tabletek powlekanych Ferriprox 1000 mg

Masa ciała (kg)	Łączna dawka dobową (mg)	Liczba tabletek 1000 mg*		
		Rano	Południe	Wieczór
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

*liczba tabletek zaokrąglona do najbliższej połowy tabletki

Nie zaleca się, by całkowita dobową dawkę przekraczała 100 mg/kg masy ciała z uwagi na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji (patrz punkt 4.4, 4.8 i 4.9).

Dostosowywanie dawki

Na skutki działania produktu Ferriprox, polegające na zmniejszaniu zasobów żelaza w ustroju, bezpośredni wpływ wywiera wielkość dawki i stopień przeładowania żelazem. Po rozpoczęciu leczenia produktem Ferriprox, co dwa lub trzy miesiące zaleca się badanie stężenia ferrytyny lub innych wskaźników zasobów żelaza, w celu długookresowej oceny skuteczności leczenia za pomocą chelatowania w utrzymywaniu właściwych zasobów żelaza. Dawkowanie należy dostosować w zależności od odpowiedzi indywidualnego pacjenta i zamierzonego celu leczenia (utrzymanie lub zmniejszenie zasobów żelaza w ustroju). Należy rozważyć przerwanie leczenia deferypronom w przypadku, gdy stężenie ferrytyny osiągnie wartości poniżej 500 µg/l.

Dostosowanie dawki podczas użycia z innymi środkami chelatującymi żelazo

W przypadku pacjentów, u których monoterapia jest niewystarczająca, Ferriprox może być stosowany w skojarzeniu z deferoksamina, w standardowej dawce (75 mg/kg mc./dobę), jednak nie więcej niż 100 mg/kg/dobę.

W przypadku niewydolności serca spowodowanej zwiększoną zawartością żelaza, do leczenia deferoksamina należy dodać Ferriprox w dawce 75 do 100 mg/kg mc./dobę. Należy zapoznać się z materiałami informacyjnymi o produkcie leczniczym dla deferoksaminy.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania środków chelatujących żelazo u pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnie wartość poniżej 500 µg/l, ze względu na ryzyko nadmiernego usuwania żelaza z organizmu.

Dzieci i młodzież

Dane na temat stosowania deferypronu u dzieci w wieku pomiędzy 6 a 10 lat są ograniczone. Brak jest danych na temat stosowania deferypronu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Niewydolność nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie są znane.

Niewydolność wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie są znane.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie nawracających epizodów neutropenii w przeszłości.
- Przebyta agranulocytoza.
- Cięża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Z powodu nieznanego mechanizmu powstawania neutropenii wywołanej deferypronom, pacjentom nie wolno przyjmować innych środków leczniczych, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia i agranulocytoza

Wykazano, że deferypron powoduje neutropenię, w tym agranulocytozę. Należy oznaczać liczbę granulocytów obojętnochłonnych co tydzień.

W badaniach klinicznych cotygodniowe oznaczanie było skuteczne w rozpoznawaniu przypadków neutropenii i agranulocytozy i epizody te ustępowały po odstawieniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi infekcja, leczenie deferypronom należy przerwać i częściej sprawdzać liczbę neutrofilii. Pacjentom należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi prowadzącemu wszelkich objawów świadczących o infekcji, takich jak: gorączka, ból gardła lub objawy grypopodobne.

Sugerowane postępowanie w przypadkach neutropenii opisano poniżej. Zaleca się przygotowanie takiego protokołu postępowania przed rozpoczęciem leczenia jakiegokolwiek pacjenta deferypronomem.

Nie należy podawać deferypronu, jeśli u pacjenta występuje neutropenia. Ryzyko wystąpienia agranulocytozy i neutropenii jest większe, jeśli wyjściowa bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) jest niższa od $1,5 \times 10^9/l$.

W przypadku wystąpienia neutropenii:

Należy poinstruować pacjenta o natychmiastowym zaprzestaniu stosowania deferypronu i wszystkich produktów medycznych, które mogą potencjalnie powodować neutropenię. Należy zalecić, by pacjent ograniczył kontakty z innymi osobami, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia możliwej infekcji. Natychmiast po zdiagnozowaniu zdarzenia należy wykonać badanie liczby wszystkich krwinek (ang.

CBC), skorygowanej liczby krwinek białych (ang. WBC), liczby neutrofilii oraz liczby płytek krwi, po czym powtarzać je codziennie. Zaleca się, aby po przywróceniu właściwej liczby neutrofilii, co tydzień, przez kolejne trzy tygodnie wykonywać badanie liczby wszystkich krwinek, skorygowanej liczby krwinek białych oraz liczby neutrofilii i płytek krwi, w celu upewnienia się, że pacjent powrócił do zdrowia. W przypadku wystąpienia równoległe z neutropenią jakichkolwiek objawów infekcji, należy wykonać odpowiednie badania bakteriologiczne i diagnostyczne oraz rozpocząć odpowiednie leczenie antybiotykami.

W przypadku wystąpienia ostrej neutropenii lub agranulocytozy:

Należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej i wprowadzić odpowiednie leki, jak czynniki wzrostu granulocytów, już od tego samego dnia, w którym przypadek został rozpoznany. Leki te należy podawać codziennie, do czasu aż liczba neutrofilii powróci do normy.

Należy zapewnić izolację pacjenta, aby ochronić go przed infekcjami, a jeśli są wskazania kliniczne – skierować pacjenta do szpitala.

Dostępne dane dotyczące ponownego zastosowania deferypronu są ograniczone. Nie zaleca się ponownego zastosowania deferypronu u pacjentów, u których w przeszłości po podaniu deferypronu wystąpiła neutropenia. U pacjentów z agranulocytozą ponowne zastosowanie deferypronu jest przeciwwskazane.

Właściwości rakotwórcze/mutagenność

W świetle wyników badań genotoksyczności w czasie prób przedklinicznych, nie można wykluczyć potencjalnej rakotwórczości deferypronu (patrz punkt 5.3).

Stężenie Zn^{2+} w osoczu

Zaleca się monitorowanie stężenia jonów Zn^{2+} w osoczu krwi oraz suplementację w przypadku wystąpienia niedoborów.

Pacjenci zakażeni HIV i inni pacjenci z zaburzeniami odporności

Brak jest dostępnych danych na temat stosowania deferypronu u pacjentów zakażonych HIV lub innych ze zmniejszoną odpornością. Ponieważ stosowanie deferypronu może wywołać neutropenię i agranulocytozę, nie należy podawać deferypronu u pacjentów z zaburzeniami odporności, jeśli potencjalne korzyści nie przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby i zwłóknienie wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania deferypronu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. W tych grupach pacjentów należy monitorować czynności nerek i wątroby przez cały okres leczenia deferypronem. Jeśli w surowicy krwi utrzymuje się zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (AlAT), należy rozważyć odstawienie deferypronu.

U pacjentów z talasemią występuje związek pomiędzy występowaniem zwłóknienia wątroby i (lub) zapalenia wątroby typu C. Należy zachować szczególną ostrożność w celu zapewnienia optymalnego chelatowania żelaza u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C. U takich pacjentów zalecane jest histologiczne monitorowanie wątroby.

Zmiana barwy moczu

Należy poinformować pacjenta, że jego mocz może wykazywać czerwonobrazowe zabarwienie z powodu, że kompleks żelazo-deferypron jest wydalany w moczu.

Zaburzenia neurologiczne

Zaburzenia neurologiczne obserwowano u dzieci leczonych przez szereg lat dawkami 2,5-krotnie wyższymi od maksymalnej dawki zalecanej, ale obserwowano je również przy standardowych dawkach deferypronu. Przypomina się lekarzom przepisującym lek, że stosowanie dawek wyższych niż 100 mg/kg mc./dobę nie jest zalecane. W razie zaobserwowania zaburzeń neurologicznych leczenie deferypronem należy przerwać (patrz punkt 4.8 i 4.9).

Stosowanie w skojarzeniu z innymi środkami chelatującymi żelazo

Zastosowanie leczenia skojarzonego należy rozpatrywać indywidualnie. Należy przeprowadzać okresowe oceny odpowiedzi na leczenie, a wszelkie przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych uważnie monitorować. Podczas stosowania deferypronu w skojarzeniu z deferoksaminą zgłaszano przypadki śmiertelne i zagrażające życiu (spowodowane agranulocytozą). Nie zaleca się leczenia w skojarzeniu z deferoksaminą w przypadku, gdy wystarcza monoterapia którymkolwiek z tych środków chelatujących, lub gdy stężenie ferrytyny osiągnie wartość poniżej 500 µg/l. Dane dotyczące leczenia produktem Ferriprox w skojarzeniu z deferazyroksem są ograniczone, dlatego rozważając zastosowanie takiego połączenia należy zachować ostrożność.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z powodu nieznanymi mechanizmów powstawania neutropenii wywołanej deferypronom, pacjentom nie wolno przyjmować innych środków leczniczych, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt 4.3).

Ponieważ deferypron wiąże kationy metali, możliwe są interakcje między deferypronom a produktami leczniczymi zawierającymi trójwartościowe kationy metali, takimi jak środki zobojętniające soki żołądkowe zawierające glin. Dlatego, nie zaleca się równoczesnego podawania deferypronu i związków glinu zobojętniających sok żołądkowy.

Bezpieczeństwo równoczesnego stosowania deferypronu i witaminy C nie było poddane formalnym badaniom. Biorąc pod uwagę zgłaszane przypadki niepożądanych interakcji, które wystąpiły po jednoczesnym podaniu deferoksaminy i witaminy C, należy zachować ostrożność stosując jednocześnie te leki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania deferypronu u kobiet w ciąży. W badaniach wykonanych na zwierzętach obserwowano, że deferypron wykazuje niekorzystny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzeń rozrodczości u ludzi.

Kobietom w wieku rozrodczym należy odradzić planowanie ciąży ze względu na wykazywane przez produkt leczniczy właściwości klastogenne i teratogenne. Należy zalecić im stosowanie antykoncepcji i bezwzględnie zalecić natychmiastowe odstawienie deferypronu w przypadku zajścia w ciążę lub jej planowania (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy deferypron przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono przedporodowych i poporodowych badań rozrodczości u zwierząt. Deferypron nie może być stosowany przez kobiety karmiące piersią. Jeśli leczenie jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Płodność

U zwierząt nie stwierdzono wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w czasie stosowania deferypronu w badaniach klinicznych były nudności, wymioty, bóle brzucha i przebarwienie moczu, które odnotowano u ponad

10% pacjentów. Najcięższym działaniem niepożądanym odnotowanym w badaniach klinicznych z zastosowaniem deferypronu była agranulocytoza, określana jako bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosząca poniżej $0,5 \times 10^9/l$, która wystąpiła u około 1% pacjentów. Lżejsze przypadki neutropenii stwierdzano u około 5% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO ($\geq 1/10$)	CZĘSTO ($\geq 1/100$ DO $< 1/10$)	CZĘSTOŚĆ NIEZNANA
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia Agranulocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększone łaknienie	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Bóle brzucha Wymioty	Biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Chromaturia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	

Opis wybranych działań niepożądanych

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w czasie badań klinicznych deferypronu była agranulocytoza (neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) z zachorowalnością 1,1% (0,6 przypadku na 100 pacjentolat terapii) (patrz punkt 4.4). Obserwowana zachorowalność na mniej ciężką postać neutropenii (neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$) wynosiła 4,9% (2,5 przypadku na 100 pacjentolat). Współczynniki te należy rozpatrywać w kontekście zwiększonej zachorowalności na neutropenię u pacjentów z talasemią, szczególnie u tych z hipersplenizmem.

U niektórych pacjentów występowała biegunka, na ogół łagodna i przemijająca. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują częściej w początkowym okresie stosowania deferypronu. U większości pacjentów przemijają po kilku tygodniach leczenia, bez konieczności przerywania stosowania leku. U niektórych pacjentów może być korzystne zmniejszenie dawki deferypronu, a następnie ponowne zwiększenie jej do dawki uprzednio podawanej. U pacjentów stosujących deferypron występowały przypadki artropatii, od łagodnego bólu w jednym lub kilku stawach do ostrego zapalenia stawów z wysiękami i znaczną niewydolnością ruchową. Łagodna artropatia na ogół przemija samoistnie mimo kontynuowania leczenia deferypronem.

U niektórych pacjentów przyjmujących deferypron stwierdzano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. U większości tych pacjentów zwiększenie to było bezobjawowe i przemijające i powróciło do wartości wyjściowej bez przerywania stosowania deferypronu lub zmniejszania jego dawki (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów wystąpiło nasilenie objawów zwłóknienia wątroby wynikające ze zwiększenia zawartości żelaza lub występowania zapalenia wątroby typu C.

U niektórych pacjentów stosujących deferypron wystąpiło zmniejszenie stężenia jonów cynku w osoczu krwi. Stężenie powróciło do normy po doustnym podaniu preparatów cynku.

U dzieci, którym z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę 2,5-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę, obserwowano zaburzenia neurologiczne (takie jak objawy mózdkowe, podwójne widzenie, oczopląs poziomy, spowolnienie psychoruchowe, hipotonia w zakresie ruchów ręki i osiowa). Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u dzieci leczonych deferypronem w standardowej dawce opisywano epizody hipotonii, chwiejności, niemożności chodzenia oraz hipertonii z niemożnością poruszania kończynami. Zaburzenia neurologiczne stopniowo ustępowały po przerwaniu podawania deferypronu (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego (deferypronem i deferoksaminą) obserwowany podczas badań klinicznych, wynikający z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu oraz opublikowany w piśmiennictwie, odpowiadał profilowi bezpieczeństwa monoterapii.

Dane ze zbiorczych baz danych dotyczących bezpieczeństwa, zebranych podczas badań klinicznych (1343 pacjentolat ekspozycji (ang. *patient-years of exposure*) na monoterapię produktem Ferriprox i 244 pacjentolat ekspozycji na Ferriprox i deferoksaminę), wykazały istotne statystycznie ($p < 0,05$) różnice w częstości występowania działań niepożądanych w oparciu o klasyfikację układów i narządów dla „zaburzeń serca”, „zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej” oraz „zaburzeń nerek i dróg moczowych”. Częstość występowania „zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej” oraz „zaburzeń nerek i dróg moczowych” była niższa podczas leczenia skojarzonego niż w przypadku monoterapii, podczas gdy częstość występowania „zaburzenia serca” była wyższa podczas leczenia skojarzonego niż w przypadku monoterapii. Wyższa liczba zgłoszonych przypadków „zaburzeń serca” podczas leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią mogła być spowodowana wyższą częstością występowania istniejących już wcześniej zaburzeń serca u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone. Uzasadnione jest uważne monitorowanie zdarzeń sercowych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania działań niepożądanych, do jakich doszło u 18 dzieci i 97 dorosłych leczonych terapią skojarzoną, nie różniła się w znaczący sposób pomiędzy tymi dwoma grupami wiekowymi, z wyjątkiem częstości występowania artropatii (11,1% u dzieci w porównaniu z jej brakiem u dorosłych, $p = 0,02$). Ocena częstości występowania na 100 pacjentolat ekspozycji, wykazała że jedynie częstość występowania biegunki była znacząco wyższa u dzieci (11,1) niż u dorosłych (2,0, $p = 0,01$).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane <za pośrednictwem> <poprzez> krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków ostrego przedawkowania. Jednak u dzieci, u których z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę 2,5-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę, obserwowano zaburzenia neurologiczne (takie jak objawy mózdkowe, podwójne widzenie, oczopląs poziomy, spowolnienie psychoruchowe, hipotonia w zakresie ruchów ręki i osiowa). Zaburzenia neurologiczne stopniowo ustępowały po przerwaniu podawania deferypronu.

W przypadku przedawkowania wymagana jest ścisła kontrola kliniczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki chelatujące żelazo, kod ATC: V03AC02

Mechanizm działania

Substancją czynną jest deferypron (3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyn-4-on), ligand dwudonorowy, który łączy się z jonami żelaza w stosunku molowym 3: 1.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentów z talasemią i wymagających transfuzji, Ferriprox stosowany w dawce 25 mg/kg mc. trzy razy na dobę skutecznie wspomaga wydalanie jonów żelaza i może zapobiegać postępującej kumulacji żelaza, co udowodniono badając stężenie ferrytyny w surowicy krwi. Pochodzące z opublikowanej literatury dane dotyczące badań równowagi zawartości żelaza u pacjentów z talasemią typu major wykazują, że równoczesne stosowanie produktu Ferriprox z deferoksamina (równoczesne podawanie obu środków chelatujących tego samego dnia, równocześnie lub kolejno, np. produktu Ferriprox w ciągu dnia, a deferoksaminy w ciągu nocy), w większym stopniu pobudza wydalanie żelaza niż w przypadku stosowania wyłącznie jednego z tych dwóch leków. Dawki produktu Ferriprox w tych badaniach wynosiły od 50 do 100 mg/kg mc./dobę, a dawki deferoksaminy od 40 do 60 mg/kg mc./dobę. Stosowanie środków chelatujących nie chroni pacjenta przed uszkodzeniami organów wewnętrznych spowodowanych zwiększoną zawartością żelaza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach LA16-0102, LA-01 i LA08- 9701 porównywano skuteczność produktu Ferriprox i deferoksaminy w utrzymywaniu właściwego stężenia ferrytyny w surowicy u pacjentów z talasemią zależną od transfuzji. Ferriprox i deferoksamina były równie skuteczne w stabilizowaniu lub zmniejszaniu zasobów żelaza w ustroju, pomimo stałego dostarczania żelaza w trakcie transfuzji u tych pacjentów (w analizie regresji, $p > 0,05$, brak różnicy w odsetku pacjentów z ujemną tendencją odnośnie stężenia ferrytyny w surowicy pomiędzy obiema leczonymi grupami).

Zastosowano również obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) T2* w celu ilościowego oznaczenia zasobów żelaza w mięśniu sercowym. Przeładowanie żelazem powodowało zależny od stężenia zanik sygnału MRI T2*, zatem zwiększenie zasobów żelaza w mięśniu sercowym powoduje zmniejszenie wartości MRI T2* w mięśniu sercowym. Wartości MRI T2* w mięśniu sercowym mniejsze niż 20 ms charakteryzują przeładowanie serca żelazem. Zwiększenie MRI T2* w trakcie leczenia wskazuje, że żelazo jest usuwane z serca. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wartościami MRI T2* i czynnością serca (określaną poprzez pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory [LVEF]).

Badanie L16-0102 porównywało skuteczność produktu Ferriprox i deferoksaminy w zmniejszaniu przeładowania serca żelazem i poprawie czynności serca (określanej pomiarem LVEF) u pacjentów z talasemią zależną od transfuzji. Sześćdziesięciu jeden pacjentów z przeładowaniem żelaza w sercu, leczonych uprzednio deferoksamina, przydzielono losowo do grupy kontynuującej przyjmowanie deferoksaminy (średnia dawka 43 mg/kg/dobę; N=31) lub do grupy, w której leczenie zamieniono na Ferriprox (średnia dawka 92 mg/kg/dobę; N=29). W ciągu 12 miesięcy trwania badania Ferriprox wykazał wyższą w stosunku do deferoksaminy odnośnie zmniejszania przeładowania serca żelazem. U pacjentów leczonych produktem Ferriprox obserwowano poprawę wyniku T2* w sercu o ponad 3 ms, w porównaniu do pacjentów leczonych deferoksamina, u których odnotowano zmianę wynoszącą około 1 ms. W tym samym czasie wartość LVEF zwiększyła się w porównaniu z wartościami wyjściowymi o $3,07 \pm 3,58$ jednostki bezwzględne (%) w grupie otrzymującej Ferriprox i o $0,32 \pm 3,38$ (%) jednostki bezwzględne w grupie otrzymującej deferoksaminę (różnica pomiędzy grupami; $p = 0,003$).

Badanie LA12-9907 porównywało przeżycie, częstość występowania choroby serca i rozwój choroby serca u 129 pacjentów z postacią major talasemii, leczonych co najmniej przez 4 lata produktem Ferriprox (N=54) lub deferoksamina (N=75). Sercowe punkty końcowe oceniano za pomocą

echokardiogramu, elektrokardiogramu, klasyfikacji *New York Heart Association* oraz przypadków śmierci z powodu choroby serca. Przy pierwszej ocenie nie wykazano istotnych różnic w odsetku pacjentów z zaburzeniami sercowymi (13% w przypadku produktu Ferriprox i 16% w przypadku deferoksaminy. U żadnego z pacjentów leczonych deferypronem, u których stwierdzono zaburzenia sercowe przy pierwszej ocenie, nie wystąpiło pogorszenie stanu serca, w porównaniu do 4 pacjentów leczonych deferoksaminą ($p=0,245$). Świeżo zdiagnozowane zaburzenia serca wystąpiły u 13 (20,6%) pacjentów leczonych deferoksaminą i u 2 (4,3%) pacjentów leczonych produktem Ferriprox, u których nie stwierdzano zaburzeń kardiologicznych w czasie pierwszej oceny. Ogólnie, w okresie od pierwszej oceny do ostatniej, u mniejszej liczby pacjentów leczonych produktem Ferriprox niż pacjentów leczonych deferoksaminą stwierdzono pogorszenie czynności serca (4% w porównaniu do 20%, $p=0,007$).

Dane w publikowanej literaturze są zgodne z wynikami badań przeprowadzonych przez Apotex, wskazując na rzadsze występowanie choroby serca i (lub) zwiększone przeżycie u pacjentów leczonych produktem Ferriprox niż u leczonych deferoksaminą.

Podczas randomizowanego badania klinicznego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo oceniano wpływ jednoczesnego podawania produktu Ferriprox i deferoksaminy pacjentom z talasemią typu major leczonych wcześniej standardową monoterapią środkami chelatującymi z podawaną podskórną deferoksaminą, u których wystąpiło przeładowanie serca żelazem w stopniu łagodnym do umiarkowanego (wartości $T2^*$ w mięśniu sercowym od 8 do 20 ms). Po randomizacji 32 pacjentów otrzymywało deferoksaminę (34,9 mg/kg mc./dobę przez 5 dni/tydzień) oraz Ferriprox (75 mg/kg mc./dobę), a 33 pacjentów monoterapię deferoksaminą (43,4 mg/kg mc./dobę przez 5 dni/tydzień). Po roku badania u pacjentów leczonych równolegle środkami chelatującymi wystąpiło znacznie większe obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy (spadek z 1574 $\mu\text{g/l}$ do 598 $\mu\text{g/l}$ przy leczeniu równoległym, w porównaniu ze spadkiem z 1379 $\mu\text{g/l}$ do 1146 $\mu\text{g/l}$ przy monoterapii deferoksaminą, $p < 0,001$), znacznie większe obniżenie przeładowania mięśnia sercowego żelazem, co oceniono na podstawie wzrostu wartości MRI $T2^*$ (wzrost z 11,7 ms do 17,7 ms przy leczeniu równoległym w porównaniu ze wzrostem z 12,4 ms do 15,7 ms przy monoterapii deferoksaminą, $p = 0,02$) oraz znaczne większe obniżenie stężenia żelaza w wątrobie, co również oceniono na podstawie wzrostu wartości MRI $T2^*$ (wzrost z 4,9 ms do 10,7 ms przy leczeniu równoległym w porównaniu ze wzrostem z 4,2 ms do 5,0 ms przy monoterapii deferoksaminą, $p < 0,001$).

Badanie LA37-1111 przeprowadzono celem oceny wpływu doustnego podania jednej dawki terapeutycznej (33 mg/kg mc.) i ponadterapeutycznej (50 mg/kg mc.) deferypronu na długość odstępu QT w zapisie EKG u zdrowych uczestników badania. Maksymalna różnica między średnimi z modelu regresji (*LS-means*) dla dawki terapeutycznej i placebo wynosiła 3,01 ms (95% jednostronnej górnej granicy przedziału ufności dla średniej (UCL): 5,01 ms), a różnica pomiędzy średnimi z modelu regresji (*LS-means*) dla dawki ponadterapeutycznej i placebo wynosiła 5,23 ms (95% jednostronnej górnej granicy przedziału ufności dla średniej (UCL): 7,19 ms). Ustalono, że Ferriprox nie powodował istotnego wydłużenia odstępu QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Deferypron jest szybko wchłaniany z górnych części przewodu pokarmowego. Po podaniu pojedynczej dawki deferypronu na czczo, jego maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po 45 – 60 minutach. Jeśli deferypron jest podany po posiłku, okres ten może ulec wydłużeniu do 2 godzin.

U pacjentów, którym podano deferypron w dawce 25 mg/kg mc. po posiłku, jego maksymalne stężenie w surowicy krwi było mniejsze (85 mikromoli/l) niż u pacjentów, którym podano tę samą dawkę deferypronu na czczo (126 mikromoli/l). Po podaniu deferypronu jednocześnie z posiłkiem, jego wchłanianie nie zmniejsza się.

Biotransformacja

Deferypron jest metabolizowany głównie poprzez sprzęganie do glukuronidu. Z powodu dezaktywacji grupy 3-hydroksylowej deferypronu, metabolit ten nie wykazuje zdolności wiązania jonów żelaza. Maksymalne stężenie glukuronidu w surowicy krwi występuje po upływie 2 do 3 godzin od podania.

Eliminacja

Deferypron jest wydalany u ludzi głównie przez nerki. Wykazano, że w ciągu pierwszych 24 godzin od podania, w moczu jest wydalane od 75% do 90% przyjętej dawki w postaci wolnego deferypronu, metabolitu - glukuronidu oraz kompleksu żelazo-deferypron. Opisywano zmienne ilości deferypronu wydalanego z kałem. U większości pacjentów okres półtrwania deferypronu wynosi od 2 do 3 godzin.

Niewydolność nerek

Przeprowadzono nierandomizowane badanie otwarte w grupach równoległych w celu oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę produktu leczniczego Ferriprox w pojedynczej doustnej dawce 33 mg/kg. Uczestników badania podzielono na cztery grupy na podstawie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR): zdrowi ochotnicy (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²), pacjenci z łagodną niewydolnością nerek (60-89 ml/min/1,73 m²), pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) oraz pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Ogólnoustrojowe narażenie na działanie deferypronu i jego metabolitu 3-*O*-glukuronidu deferypronu zostało ocenione za pomocą parametrów farmakokinetycznych C_{max} oraz AUC.

Niezależnie od stopnia niewydolności nerek, większość przyjętej dawki produktu leczniczego Ferriprox wydalana była z moczem w postaci 3-*O*-glukuronidu deferypronu w ciągu pierwszej doby. Nie stwierdzono istotnego wpływu niewydolności nerek przy ogólnoustrojowym narażeniu na działanie deferypronu. Ogólnoustrojowe narażenie na działanie nieaktywnego 3-*O*-glukuronidu zwiększało się wraz ze spadkiem eGFR. W oparciu o wyniki tego badania zmiana schematu dawkowania produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana. Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie są znane.

Niewydolność wątroby

Przeprowadzono nierandomizowane badanie otwarte w grupach równoległych w celu oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę produktu leczniczego Ferriprox w pojedynczej doustnej dawce 33 mg/kg. Uczestnicy badania zostali podzieleni na trzy grupy w oparciu o wynik klasyfikacji Child-Pugh: zdrowi ochotnicy, pacjenci z łagodną niewydolnością wątroby (klasa A: 5-6 punktów) oraz pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B: (7-9 punktów)). Ogólnoustrojowe narażenie na działanie deferypronu i jego metabolitu 3-*O*-glukuronidu deferypronu zostało ocenione za pomocą parametrów farmakokinetycznych C_{max} oraz AUC. Wartości AUC deferypronu nie różniły się między grupami leczenia, ale wartość C_{max} spadła o 20% u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby w porównaniu do uczestników zdrowych. Wartość AUC 3-*O*-glukuronidu deferypronu spadła o 10%, a wartość C_{max} o 20% u osób z łagodną i umiarkowaną niewydolnością w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U jednego pacjenta z umiarkowaną niewydolnością wątroby zaobserwowano ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci ostrego uszkodzenia wątroby i nerek. W oparciu o wyniki tego badania zmiana schematu dawkowania produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana.

Nie oceniano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę deferypronu i 3-*O*-glukuronidu deferypronu. Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie są znane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne prowadzono na różnych gatunkach zwierząt, w tym na myszach, szczurach, królikach, psach i małpach.

U badanych zwierząt, w tkankach w których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, a które otrzymywały deferypron w dawkach 100 mg/kg mc./dobę i większych, najczęściej występującym objawami toksyczności było zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz zmniejszenie skorygowanej liczby krwinek białych (WBC), liczby krwinek czerwonych oraz liczby neutrofilii i (lub) płytek krwi we krwi obwodowej.

W tkankach zwierząt, u których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, po podaniu deferypronu w dawkach 100 mg/kg mc./dobę i większych, stwierdzono atrofię grasicy, jąder i tkanek układu limfatycznego oraz przerost nadnerczy.

Nie wykonano badań na zwierzętach dotyczących właściwości rakotwórczych deferypronu. Prawdopodobieństwo wystąpienia działania genotoksycznego po podaniu deferypronu oceniano w serii badań *in vitro* i *in vivo*. Nie wykazano bezpośrednich właściwości mutagennych deferypronu. W badanych układach, w których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, wykazano właściwości klastogenne deferypronu.

Wykonano badania na szczurach oraz królikach, w tkankach których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, a które dotyczyły wpływu deferypronu na rozrodczość. Ciężarnym zwierzętom podawano deferypron w dawkach 25 mg/kg mc./dobę i większych. Wykazano działanie teratogenne i embriotoksyczne deferypronu. Doustne podawanie deferypronu samcom i samicom szczura w dawkach do 75 mg/kg dwa razy na dobę, przez 28 dni (samce) lub 2 tygodnie (samice) przed kojarzeniem oraz do terminacji (samce) lub przez wczesny okres ciąży (samice), nie wpływało na płodność i wczesny rozwój zarodka. Przy wszystkich poziomach dawkowania wpływ na cykl rujowy samic prowadził do opóźnienia czasu koniecznego do potwierdzonego pokrycia.

Nie wykonano przedporodowych i poporodowych badań dotyczących rozrodczości na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna

Otoczka

Hypromeloza

Makrogol

Tytanu dwutlenek

Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane

Rdzeń tabletki

Metyloceluloza USP A15LV

Krospowidon

Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza 2910 USP/EP

Hydroksypropyloceluloza

Makrogol

Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane
5 lat

Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane
4 lata
Należy zużyć w ciągu 50 dni od pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane
Butelka z polietylenu o wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi.
Opakowanie zawiera 100 tabletek.

Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane
Butelka z polietylenu wysokiej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką z zabezpieczeniem przed dziećmi i środkiem osuszającym.
Opakowanie zawiera 50 tabletek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane
EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane
EU/1/99/108/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 sierpnia 1999

Data przedłużenia pozwolenia: 25 sierpnia 2009

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ferriprox 100 mg/ml roztwór doustny

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu doustnego zawiera 100 mg deferypronu (25 g deferypronu na 250 ml oraz 50 g deferypronu na 500 ml).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Jeden ml roztworu do podawania doustnego zawiera 0,4 mg żółcieni pomarańczowej (E110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny

Przezroczysty, czerwonopomarańczowy. płyn

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapię lekiem Ferriprox stosuje się w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującymi jest niewystarczające lub istnieją ku niemu przeciwwskazania.

Ferriprox łącznie z innym środkiem chelatującym (patrz punkt 4.4) stosuje się u pacjentów z talasemią typu major, u których monoterapia innym środkiem chelatującym żelazo jest nieskuteczna lub gdy zapobieganie zagrażającym życiu skutkom przeładowania żelazem (głównie przeładowania mięśnia sercowego) lub ich leczenie uzasadnia szybką lub intensywną korektę (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie deferypronu powinno być rozpoczęte i kontynuowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z talasemią.

Dawkowanie

Deferypron zazwyczaj podaje się po 25 mg/kg masy ciała, doustnie, trzy razy na dobę, łącznie 75 mg/kg masy ciała na dobę. Dawka na kilogram masy ciała powinna zostać przeliczona z zaokrągleniem do najbliższych 2,5 ml. Tabela przedstawiona poniżej zawiera zalecane dawki dla masy ciała co 10 kilogramów.

Tabela dawkowania

Aby osiągnąć dawkę około 75 mg/kg/dobę, zastosuj objętość roztworu doustnego sugerowaną w niniejszej tabeli w zależności od masy ciała pacjenta. Zestawiono przykładowe wartości dla masy ciała co 10 kg.

Masa ciała (kg)	Łączna dawka dobową (mg)	Dawka (mg, trzy razy/dobę)	ml roztworu doustnego (trzy razy/dobę)
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

Nie zaleca się, by całkowita dobową dawkę przekraczała 100 mg/kg masy ciała z uwagi na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji (patrz punkt 4.4, 4.8 i 4.9).

Dostosowywanie dawki

Na skutki działania produktu Ferriprox, polegające na zmniejszaniu zasobów żelaza w ustroju, bezpośredni wpływ wywiera wielkość dawki i stopień przeładowania żelazem. Po rozpoczęciu leczenia produktem Ferriprox, co dwa lub trzy miesiące zaleca się badanie stężenia ferrytyny lub innych wskaźników zasobów żelaza, w celu długookresowej oceny skuteczności leczenia za pomocą chelatowania w utrzymywaniu właściwych zasobów żelaza. Dawkowanie należy dostosować w zależności od odpowiedzi indywidualnego pacjenta i zamierzonego celu leczenia (utrzymanie lub zmniejszenie zasobów żelaza w ustroju). Należy rozważyć przerwanie leczenia deferypronom w przypadku, gdy stężenie ferrytyny osiągnie wartości poniżej 500 µg/l.

Dostosowanie dawki podczas użycia z innymi środkami chelatującymi żelazo

W przypadku pacjentów, u których monoterapia jest niewystarczająca, Ferriprox może być stosowany w skojarzeniu z deferoxaminą, w standardowej dawce (75 mg/kg mc./dobę), jednak nie więcej niż 100 mg/kg/dobę.

W przypadku niewydolności serca spowodowanej zwiększoną zawartością żelaza, do leczenia deferoxaminą należy dodać Ferriprox w dawce 75 do 100 mg/kg mc./dobę. Należy zapoznać się z materiałami informacyjnymi o produkcie leczniczym dla deferoxaminy.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania środków chelatujących żelazo u pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnie wartość poniżej 500 µg/l, ze względu na ryzyko nadmiernego usuwania żelaza z organizmu.

Dzieci i młodzież

Dane na temat stosowania deferypronu u dzieci w wieku pomiędzy 6 a 10 lat są ograniczone. Brak jest danych na temat stosowania deferypronu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Niewydolność nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie są znane.

Niewydolność wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie są znane.

Sposób podawania

Podanie doustne

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie nawracających epizodów neutropenii w przeszłości.
- Przebyta agranulocytoza.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Z powodu nieznanego mechanizmu powstawania neutropenii wywołanej deferypronem, pacjentom nie wolno przyjmować innych środków leczniczych, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia i agranulocytoza

Wykazano, że deferypron powoduje neutropenię, w tym agranulocytozę. Należy oznaczać liczbę granulocytów obojętnochłonnych co tydzień.

W badaniach klinicznych cotygodniowe oznaczanie było skuteczne w rozpoznawaniu przypadków neutropenii i agranulocytozy i epizody te ustępowały po odstawieniu leczenia. Jeśli u pacjenta wystąpi infekcja, leczenie deferypronem należy przerwać i częściej sprawdzać liczbę neutrofilii. Pacjentom należy zalecić natychmiastowe zgłaszanie lekarzowi prowadzącemu wszelkich objawów świadczących o infekcji, takich jak: gorączka, ból gardła lub objawy grypopodobne.

Sugerowane postępowanie w przypadkach neutropenii opisano poniżej. Zaleca się przygotowanie takiego protokołu postępowania przed rozpoczęciem leczenia jakiegokolwiek pacjenta deferypronem.

Nie należy podawać deferypronu, jeśli u pacjenta występuje neutropenia. Ryzyko wystąpienia agranulocytozy i neutropenii jest wyższe, jeśli wyjściowa bezwzględna liczba neutrofilii (ANC) jest niższa od $1,5 \times 10^9/l$.

W przypadku wystąpienia neutropenii:

Należy poinstruować pacjenta o natychmiastowym zaprzestaniu stosowania deferypronu i wszystkich produktów medycznych, które mogą potencjalnie powodować neutropenię. Należy zalecić, by pacjent ograniczył kontakty z innymi osobami, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia możliwej infekcji. Natychmiast po zdiagnozowaniu zdarzenia należy wykonać badanie liczby wszystkich krwinek (ang. CBC), skorygowanej liczby krwinek białych (ang. WBC), liczby neutrofilii oraz liczby płytek krwi, po czym powtarzać je codziennie. Zaleca się, aby po przywróceniu właściwej liczby neutrofilii, co tydzień, przez kolejne trzy tygodnie wykonywać badanie liczby wszystkich krwinek, skorygowanej liczby krwinek białych oraz liczby neutrofilii i płytek krwi, w celu upewnienia się, że pacjent powrócił do zdrowia. W przypadku wystąpienia równoległe z neutropenią jakichkolwiek objawów infekcji, należy wykonać odpowiednie badania bakteriologiczne i diagnostyczne oraz rozpocząć odpowiednie leczenie antybiotykami.

W przypadku wystąpienia ostrej neutropenii lub agranulocytozy:

Należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej i wprowadzić odpowiednie leki, jak czynniki wzrostu granulocytów, już od tego samego dnia, w którym przypadek został rozpoznany. Leki te należy podawać codziennie, do czasu aż liczba neutrofilii powróci do normy. Należy zapewnić izolację pacjenta, aby ochronić go przed infekcjami, a jeśli są wskazania kliniczne – skierować pacjenta do szpitala.

Dostępne dane dotyczące ponownego zastosowania deferypronu są ograniczone. Nie zaleca się ponownego zastosowania deferypronu u pacjentów, u których w przeszłości po podaniu deferypronu

wystąpiła neutropenia. U pacjentów z agranulocytozą ponowne zastosowanie deferypronu jest przeciwwskazane.

Właściwości rakotwórcze/mutagenność

W świetle wyników badań genotoksyczności w czasie prób przedklinicznych, nie można wykluczyć potencjalnej rakotwórczości deferypronu (patrz punkt 5.3).

Stężenie Zn^{2+} w osoczu

Zaleca się monitorowanie stężenia jonów Zn^{2+} w osoczu krwi oraz suplementację w przypadku wystąpienia niedoborów.

Pacjenci zakażeni HIV i inni pacjenci z zaburzeniami odporności

Brak jest dostępnych danych na temat stosowania deferypronu u pacjentów zakażonych HIV lub innych ze zmniejszoną odpornością. Ponieważ stosowanie deferypronu może wywołać neutropenię i agranulocytozę, nie należy podawać deferypronu u pacjentów z zaburzeniami odporności, jeśli potencjalne korzyści nie przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby i zwłóknienie wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania deferypronu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. W tych grupach pacjentów należy monitorować czynności nerek i wątroby przez cały okres leczenia deferypronom. Jeśli w surowicy krwi utrzymuje się zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (AlAT), należy rozważyć odstawienie deferypronu.

U pacjentów z talasemią występuje związek pomiędzy występowaniem zwłóknienia wątroby i (lub) zapalenia wątroby typu C. Należy zachować szczególną ostrożność w celu zapewnienia optymalnego chelatowania żelaza u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C. U takich pacjentów zalecane jest histologiczne monitorowanie wątroby.

Zmiana barwy moczu

Należy poinformować pacjenta, że jego mocz może wykazywać czerwono-brązowe zabarwienie z powodu, że kompleks żelazo-deferypron jest wydalany w moczu.

Zaburzenia neurologiczne

Zaburzenia neurologiczne obserwowano u dzieci leczonych przez szereg lat dawkami 2,5-krotnie wyższymi od maksymalnej dawki zalecanej, ale obserwowano je również przy standardowych dawkach deferypronu. Przypomina się lekarzom przepisującym lek, że stosowanie dawek wyższych niż 100 mg/kg mc./dobę nie jest zalecane. W razie zaobserwowania zaburzeń neurologicznych leczenie deferypronom należy przerwać (patrz punkt 4.8 i 4.9).

Stosowanie w skojarzeniu z innymi środkami chelatującymi żelazo

Zastosowanie leczenia skojarzonego należy rozpatrywać indywidualnie. Należy przeprowadzać okresowe oceny odpowiedzi na leczenie, a wszelkie przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych uważnie monitorować. Podczas stosowania deferypronu w skojarzeniu z deferoksaminą zgłaszano przypadki śmiertelne i zagrażające życiu (spowodowane agranulocytozą). Nie zaleca się leczenia w skojarzeniu z deferoksaminą w przypadku, gdy wystarcza monoterapia którymkolwiek z tych środków chelatujących, lub gdy stężenie ferrytyny osiągnie wartość poniżej 500 μ g/l. Dane dotyczące leczenia produktem Ferriprox w skojarzeniu z deferazyrokssem są ograniczone, dlatego rozważając zastosowanie takiego połączenia należy zachować ostrożność.

Substancje pomocnicze

Roztwór doustny Ferriprox zawiera barwnik żółcień pomarańczową (E110), który może powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z powodu nieznanymi mechanizmów powstawania neutropenii wywołanej deferypronom, pacjentom nie wolno przyjmować innych środków leczniczych, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt 4.3).

Ponieważ deferypron wiąże kationy metali, możliwe są interakcje między deferypronom a produktami leczniczymi zawierającymi trójwartościowe kationy metali, takimi jak środki zobojętniające soki żołądkowe zawierające glin. Dlatego, nie zaleca się równoczesnego podawania deferypronu i związków glinu zobojętniających sok żołądkowy.

Bezpieczeństwo równoczesnego stosowania deferypronu i witaminy C nie było poddane formalnym badaniom. Biorąc pod uwagę zgłaszane przypadki niepożądanych interakcji, które wystąpiły po jednoczesnym podaniu deferoksaminy i witaminy C, należy zachować ostrożność stosując jednocześnie te leki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania deferypronu u kobiet w ciąży. W badaniach wykonanych na zwierzętach obserwowano, że deferypron wykazuje niekorzystny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzeń rozrodczości u ludzi.

Kobietom w wieku rozrodczym należy odradzić planowanie ciąży ze względu na wykazywane przez produkt leczniczy właściwości klastogenne i teratogenne. Należy zalecić im stosowanie antykoncepcji i bezwzględnie zalecić natychmiastowe odstawienie deferypronu w przypadku zajścia w ciążę lub jej planowania (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy deferypron przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono przedporodowych i poporodowych badań rozrodczości u zwierząt. Deferypron nie może być stosowany przez kobiety karmiące piersią. Jeśli leczenie jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Płodność

U zwierząt nie stwierdzono wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w czasie stosowania deferypronu w badaniach klinicznych były nudności, wymioty, bóle brzucha i przebarwienie moczu, które odnotowano u ponad 10% pacjentów. Najcięższym działaniem niepożądanym odnotowanym w badaniach klinicznych z zastosowaniem deferypronu była agranulocytoza, określana jako bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosząca poniżej $0,5 \times 10^9/l$, która wystąpiła u około 1% pacjentów. Lżejsze przypadki neutropenii stwierdzano u około 5% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania działań niepożądanych: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

KLASYFIKACJA UKŁADÓW I NARZĄDÓW	BARDZO CZĘSTO ($\geq 1/10$)	CZĘSTO ($\geq 1/100$ DO $< 1/10$)	CZĘSTOŚĆ NIEZNANA
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Neutropenia Agranulocytoza	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększone łaknienie	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności Bóle brzucha Wymioty	Biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Chromaturia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	

Opis wybranych działań niepożądanych

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w czasie badań klinicznych deferypronu była agranulocytoza (neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) z zachorowalnością 1,1% (0,6 przypadku na 100 pacjentolat terapii) (patrz punkt 4.4). Obserwowana zachorowalność na mniej ciężką postać neutropenii (neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$) wynosiła 4,9% (2,5 przypadku na 100 pacjentolat). Współczynniki te należy rozpatrywać w kontekście zwiększonej zachorowalności na neutropenię u pacjentów z talasemią, szczególnie u tych z hipersplenizmem.

U niektórych pacjentów występowała biegunka, na ogół łagodna i przemijająca. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują częściej w początkowym okresie stosowania deferypronu. U większości pacjentów przemijają po kilku tygodniach leczenia, bez konieczności przerywania stosowania leku. U niektórych pacjentów może być korzystne zmniejszenie dawki deferypronu, a następnie ponowne zwiększenie jej do dawki uprzednio podawanej. U pacjentów stosujących deferypron występowały przypadki artropatii, od łagodnego bólu w jednym lub kilku stawach do ostrego zapalenia stawów z wysiękami i znaczną niewydolnością ruchową. Łagodną artropatią na ogół przemija samoistnie mimo kontynuowania leczenia deferypronem.

U niektórych pacjentów przyjmujących deferypron stwierdzano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. U większości tych pacjentów zwiększenie to było bezobjawowe i przemijające i powróciło do wartości wyjściowej bez przerywania stosowania deferypronu lub zmniejszania jego dawki (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów wystąpiło nasilenie objawów zwłóknienia wątroby wynikające ze zwiększenia zawartości żelaza lub występowania zapalenia wątroby typu C.

U niektórych pacjentów stosujących deferypron wystąpiło zmniejszenie stężenia jonów cynku w osoczu krwi. Stężenie powróciło do normy po doustnym podaniu preparatów cynku.

U dzieci, którym z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę 2,5-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę, obserwowano zaburzenia neurologiczne (takie jak objawy mózdkowe, podwójne widzenie, oczopląs poziomy, spowolnienie psychoruchowe, hipotonia w zakresie ruchów ręki i osiowa). Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u dzieci leczonych deferypronem w standardowej dawce opisywano epizody hipotonii, chwiejności, niemożności chodzenia oraz hipertonii z niemożnością poruszania kończynami. Zaburzenia neurologiczne stopniowo ustępowały po przerwaniu podawania deferypronu (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego (deferypronem i deferoksaminą) obserwowany podczas badań klinicznych, wynikający z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu oraz opublikowany w piśmiennictwie, odpowiadał profilowi bezpieczeństwa monoterapii.

Dane ze zbiorczych baz danych dotyczących bezpieczeństwa, zebranych podczas badań klinicznych (1343 pacjentolat ekspozycji (ang. *patient-years of exposure*) na monoterapię produktem Ferriprox i 244 pacjentolat ekspozycji na Ferriprox i deferoksaminę), wykazały istotne statystycznie ($p < 0,05$) różnice w częstości występowania działań niepożądanych w oparciu o klasyfikację układów i narządów dla „zaburzeń serca”, „zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej” oraz „zaburzeń nerek i dróg moczowych”. Częstość występowania „zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej” oraz „zaburzeń nerek i dróg moczowych” była niższa podczas leczenia skojarzonego niż w przypadku monoterapii, podczas gdy częstość występowania „zaburzenia serca” była wyższa podczas leczenia skojarzonego niż w przypadku monoterapii. Wyższa liczba zgłoszonych przypadków „zaburzeń serca” podczas leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią mogła być spowodowana wyższą częstością występowania istniejących już wcześniej zaburzeń serca u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone. Uzasadnione jest uważne monitorowanie zdarzeń sercowych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (patrz punkt 4.4).

Częstość występowania działań niepożądanych, do jakich doszło u 18 dzieci i 97 dorosłych leczonych terapią skojarzoną, nie różniła się w znaczący sposób pomiędzy tymi dwoma grupami wiekowymi, z wyjątkiem częstości występowania artropatii (11,1% u dzieci w porównaniu z jej brakiem u dorosłych, $p = 0,02$). Ocena częstości występowania na 100 pacjentolat ekspozycji, wykazała że jedynie częstość występowania biegunki była znacząco wyższa u dzieci (11,1) niż u dorosłych (2,0, $p = 0,01$).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane <za pośrednictwem> <poprzez> krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków ostrego przedawkowania. Jednak u dzieci, u których z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę 2,5-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę, obserwowano zaburzenia neurologiczne (takie jak objawy mózdkowe, podwójne widzenie, oczopląs poziomy, spowolnienie psychoruchowe, hipotonia w zakresie ruchów ręki i osiowa). Zaburzenia neurologiczne stopniowo ustępowały po przerwaniu podawania deferypronu.

W przypadku przedawkowania wymagana jest ścisła kontrola kliniczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki chelatujące żelazo, kod ATC: V03AC02

Mechanizm działania

Substancją czynną jest deferypron (3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyn-4-on), ligand dwudonorowy, który łączy się z jonami żelaza w stosunku molowym 3: 1.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentów z talasemią i wymagających transfuzji, Ferriprox stosowany w dawce 25 mg/kg mc. trzy razy na dobę skutecznie wspomaga wydalanie jonów żelaza i może zapobiegać postępującej kumulacji żelaza, co udowodniono badając stężenie ferrytyny w surowicy krwi. Pochodzące z opublikowanej literatury dane dotyczące badań równowagi zawartości żelaza u pacjentów z talasemią typu major wykazują, że równoczesne stosowanie produktu Ferriprox z deferoksamina (równoczesne podawanie obu środków chelatujących tego samego dnia, równocześnie lub kolejno, np. produktu Ferriprox w ciągu dnia, a deferoksaminy w ciągu nocy), w większym stopniu pobudza wydalanie żelaza niż w przypadku stosowania wyłącznie jednego z tych dwóch leków. Dawki produktu Ferriprox w tych badaniach wynosiły od 50 do 100 mg/kg mc./dobę, a dawki deferoksaminy od 40 do 60 mg/kg mc./dobę. Stosowanie środków chelatujących nie chroni pacjenta przed uszkodzeniami organów wewnętrznych spowodowanych zwiększoną zawartością żelaza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach LA16-0102, LA-01 i LA08-9701 porównywano skuteczność produktu Ferriprox i deferoksaminy w utrzymywaniu właściwego stężenia ferrytyny w surowicy u pacjentów z talasemią zależną od transfuzji. Ferriprox i deferoksamina były równie skuteczne w stabilizowaniu lub zmniejszaniu zasobów żelaza w ustroju, pomimo stałego dostarczania żelaza w trakcie transfuzji u tych pacjentów (w analizie regresji, $p > 0,05$, brak różnicy w odsetku pacjentów z ujemną tendencją odnośnie stężenia ferrytyny w surowicy pomiędzy obiema leczonymi grupami).

Zastosowano również obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) T2* w celu ilościowego oznaczenia zasobów żelaza w mięśniu sercowym. Przeładowanie żelazem powodowało zależny od stężenia zanik sygnału MRI T2*, zatem zwiększenie zasobów żelaza w mięśniu sercowym powoduje zmniejszenie wartości MRI T2* w mięśniu sercowym. Wartości MRI T2* w mięśniu sercowym mniejsze niż 20 ms charakteryzują przeładowanie serca żelazem. Zwiększenie MRI T2* w trakcie leczenia wskazuje, że żelazo jest usuwane z serca. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wartościami MRI T2* i czynnością serca (określaną poprzez pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory [LVEF]).

Badanie L16-0102 porównywało skuteczność produktu Ferriprox i deferoksaminy w zmniejszaniu przeładowania serca żelazem i poprawie czynności serca (określanej pomiarem LVEF) u pacjentów z talasemią zależną od transfuzji. Sześćdziesięciu jeden pacjentów z przeładowaniem żelaza w sercu, leczonych uprzednio deferoksaminą, przydzielono losowo do grupy kontynuującej przyjmowanie deferoksaminy (średnia dawka 43 mg/kg/dobę; N=31) lub do grupy, w której leczenie zamieniono na Ferriprox (średnia dawka 92 mg/kg/dobę; N=29). W ciągu 12 miesięcy trwania badania Ferriprox wykazał wyższość w stosunku do deferoksaminy odnośnie zmniejszania przeładowania serca żelazem. U pacjentów leczonych produktem Ferriprox obserwowano poprawę wyniku T2* w sercu o ponad 3 ms, w porównaniu do pacjentów leczonych deferoksaminą, u których odnotowano zmianę wynoszącą około 1 ms. W tym samym czasie wartość LVEF zwiększyła się w porównaniu z wartościami wyjściowymi o $3,07 \pm 3,58$ jednostki bezwzględne (%) w grupie otrzymującej Ferriprox i o $0,32 \pm 3,38$ (%) jednostki bezwzględne w grupie otrzymującej deferoksaminę (różnica pomiędzy grupami; $p=0,003$).

Badanie LA12-9907 porównywało przeżycie, częstość występowania choroby serca i rozwój choroby serca u 129 pacjentów z postacią major talasemii, leczonych co najmniej przez 4 lata produktem Ferriprox (N=54) lub deferoksaminą (N=75). Sercowe punkty końcowe oceniano za pomocą echokardiogramu, elektrokardiogramu, klasyfikacji *New York Heart Association* oraz przypadków śmierci z powodu choroby serca. Przy pierwszej ocenie nie wykazano istotnych różnic w odsetku pacjentów z zaburzeniami sercowymi (13% w przypadku produktu Ferriprox i 16% w przypadku deferoksaminy). U żadnego z pacjentów leczonych deferypronem, u których stwierdzono zaburzenia sercowe przy pierwszej ocenie, nie wystąpiło pogorszenie stanu serca, w porównaniu do 4 pacjentów leczonych deferoksaminą ($p=0,245$). Świeżo zdiagnozowane zaburzenia serca wystąpiły u 13 (20,6%)

pacjentów leczonych deferoxaminą i u 2 (4,3%) pacjentów leczonych produktem Ferriprox, u których nie stwierdzano zaburzeń kardiologicznych w czasie pierwszej oceny. Ogólnie, w okresie od pierwszej oceny do ostatniej, u mniejszej liczby pacjentów leczonych produktem Ferriprox niż pacjentów leczonych deferoxaminą stwierdzono pogorszenie czynności serca (4% w porównaniu do 20%, $p=0,007$).

Dane w publikowanej literaturze są zgodne z wynikami badań przeprowadzonych przez Apotex, wskazując na rzadsze występowanie choroby serca i (lub) zwiększone przeżycie u pacjentów leczonych produktem Ferritipox niż u leczonych deferoxaminą.

Podczas randomizowanego badania klinicznego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo oceniano wpływ jednoczesnego podawania produktu Ferriprox i deferoxaminy pacjentom z talasemią typu major leczonych wcześniej standardową monoterapią środkami chelatującymi z podawaną podskórnie deferoxaminą, u których wystąpiło przeładowanie serca żelazem w stopniu łagodnym do umiarkowanego (wartości $T2^*$ w mięśniu sercowym od 8 do 20 ms). Po randomizacji 32 pacjentów otrzymywało deferoxaminę (34,9 mg/kg mc./dobę przez 5 dni/tydzień) oraz Ferriprox (75 mg/kg mc./dobę), a 33 pacjentów monoterapię deferoxaminą (43,4 mg/kg mc./dobę przez 5 dni/tydzień). Po roku badania u pacjentów leczonych równolegle środkami chelatującymi wystąpiło znacznie większe obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy (spadek z 1574 $\mu\text{g/l}$ do 598 $\mu\text{g/l}$ przy leczeniu równoległym, w porównaniu ze spadkiem z 1379 $\mu\text{g/l}$ do 1146 $\mu\text{g/l}$ przy monoterapii deferoxaminą, $p < 0,001$), znacznie większe obniżenie przeładowania mięśnia sercowego żelazem, co oceniono na podstawie wzrostu wartości MRI $T2^*$ (wzrost z 11,7 ms do 17,7 ms przy leczeniu równoległym w porównaniu ze wzrostem z 12,4 ms do 15,7 ms przy monoterapii deferoxaminą, $p = 0,02$) oraz znaczne większe obniżenie stężenia żelaza w wątrobie, co również oceniono na podstawie wzrostu wartości MRI $T2^*$ (wzrost z 4,9 ms do 10,7 ms przy leczeniu równoległym w porównaniu ze wzrostem z 4,2 ms do 5,0 ms przy monoterapii deferoxaminą, $p < 0,001$).

Badanie LA37-1111 przeprowadzono celem oceny wpływu doustnego podania jednej dawki terapeutycznej (33 mg/kg mc.) i ponadterapeutycznej (50 mg/kg mc.) deferypronu na długość odstępu QT w zapisie EKG u zdrowych uczestników badania. Maksymalna różnica między średnimi z modelu regresji (*LS-means*) dla dawki terapeutycznej i placebo wynosiła 3,01 ms (95% jednostronnej górnej granicy przedziału ufności dla średniej (UCL): 5,01 ms), a różnica pomiędzy średnimi z modelu regresji (*LS-means*) dla dawki ponadterapeutycznej i placebo wynosiła 5,23 ms (95% jednostronnej górnej granicy przedziału ufności dla średniej (UCL): 7,19 ms). Ustalono, że Ferriprox nie powodował istotnego wydłużenia odstępu QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Deferypron jest szybko wchłaniany z górnych części przewodu pokarmowego. Po podaniu pojedynczej dawki deferypronu na czczo, jego maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po 45 - 60 minutach. Jeśli deferypron jest podany po posiłku, okres ten może ulec wydłużeniu do 2 godzin.

U pacjentów, którym podano deferypron w dawce 25 mg/kg mc. po posiłku, jego maksymalne stężenie w surowicy krwi było mniejsze (85 mikromoli/l) niż u pacjentów, którym podano tę samą dawkę deferypronu na czczo (126 mikromoli/l). Po podaniu deferypronu jednocześnie z posiłkiem, jego wchłanianie nie zmniejsza się.

Biotransformacja

Deferypron jest metabolizowany głównie poprzez sprzęganie do glukuronidu. Z powodu dezaktywacji grupy 3-hydroksylowej deferypronu, metabolit ten nie wykazuje zdolności wiązania jonów żelaza. Maksymalne stężenie glukuronidu w surowicy krwi występuje po upływie 2 do 3 godzin od podania.

Eliminacja

Deferypron jest wydalany u ludzi głównie przez nerki. Wykazano, że w ciągu pierwszych 24 godzin od podania, w moczu jest wydalane od 75% do 90% przyjętej dawki w postaci wolnego deferypronu,

metabolitu - glukuronidu oraz kompleksu żelazo-deferypron. Opisywano zmienne ilości deferypronu wydalanego z kałem. U większości pacjentów okres półtrwania deferypronu wynosi od 2 do 3 godzin.

Niewydolność nerek

Przeprowadzono nierandomizowane badanie otwarte w grupach równoległych w celu oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę produktu leczniczego Ferriprox w pojedynczej doustnej dawce 33 mg/kg. Uczestników badania podzielono na cztery grupy na podstawie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR): zdrowi ochotnicy (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), pacjenci z łagodną niewydolnością nerek (60-89 ml/min/1,73 m²), pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) oraz pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Ogólnoustrojowe narażenie na działanie deferypronu i jego metabolitu 3-O-glukuronidu deferypronu zostało ocenione za pomocą parametrów farmakokinetycznych C_{max} oraz AUC.

Niezależnie od stopnia niewydolności nerek, większość przyjętej dawki produktu leczniczego Ferriprox wydalana była z moczem w postaci 3-O-glukuronidu deferypronu w ciągu pierwszej doby. Nie stwierdzono istotnego wpływu niewydolności nerek przy ogólnoustrojowym narażeniu na działanie deferypronu. Ogólnoustrojowe narażenie na działanie nieaktywnego 3-O-glukuronidu zwiększało się wraz ze spadkiem eGFR. W oparciu o wyniki tego badania zmiana schematu dawkowania produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana. Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie są znane.

Niewydolność wątroby

Przeprowadzono nierandomizowane badanie otwarte w grupach równoległych w celu oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę produktu leczniczego Ferriprox w pojedynczej doustnej dawce 33 mg/kg. Uczestnicy badania zostali podzieleni na trzy grupy w oparciu o wynik klasyfikacji Child-Pugh: zdrowi ochotnicy, pacjenci z łagodną niewydolnością wątroby (klasa A: 5-6 punktów) oraz pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B: (7-9 punktów)). Ogólnoustrojowe narażenie na działanie deferypronu i jego metabolitu 3-O-glukuronidu deferypronu zostało ocenione za pomocą parametrów farmakokinetycznych C_{max} oraz AUC. Wartości AUC deferypronu nie różniły się między grupami leczenia, ale wartość C_{max} spadła o 20% u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby w porównaniu do uczestników zdrowych. Wartość AUC 3-O-glukuronidu deferypronu spadła o 10%, a wartość C_{max} o 20% u osób z łagodną i umiarkowaną niewydolnością w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U jednego pacjenta z umiarkowaną niewydolnością wątroby zaobserwowano ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci ostrego uszkodzenia wątroby i nerek. W oparciu o wyniki tego badania zmiana schematu dawkowania produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana.

Nie oceniano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę deferypronu i 3-O-glukuronidu deferypronu. Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Ferriprox u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie są znane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne prowadzono na różnych gatunkach zwierząt, w tym na myszach, szczurach, królikach, psach i małpach.

U badanych zwierząt, w tkankach w których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, a które otrzymywały deferypron w dawkach 100 mg/kg mc./dobę i większych, najczęściej występującym objawami toksyczności było zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz zmniejszenie skorygowanej liczby krwinek białych (WBC), liczby krwinek czerwonych oraz liczby neutrofilii i (lub) płytek krwi we krwi obwodowej.

W tkankach zwierząt, u których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, po podaniu deferypronu w dawkach 100 mg/kg mc./dobę i większych, stwierdzono atrofię grasicy, jąder i tkanek układu limfatycznego oraz przerost nadnerczy.

Nie wykonano badań na zwierzętach dotyczących właściwości rakotwórczych deferypronu. Prawdopodobieństwo wystąpienia działania genotoksycznego po podaniu deferypronu oceniano w serii badań *in vitro* i *in vivo*. Nie wykazano bezpośrednich właściwości mutagennych deferypronu. W badanych układach, w których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, wykazano właściwości klastogenne deferypronu.

Wykonano badania na szczurach oraz królikach, w tkankach których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, a które dotyczyły wpływu deferypronu na rozrodczość. Ciężarnym zwierzętom podawano deferypron w dawkach 25 mg/kg mc./dobę i większych. Wykazano działanie teratogenne i embriotoksyczne deferypronu. Doustne podawanie deferypronu samcom i samicom szczura w dawkach do 75 mg/kg dwa razy na dobę, przez 28 dni (samce) lub 2 tygodnie (samice) przed kojarzeniem oraz do terminacji (samce) lub przez wczesny okres ciąży (samice), nie wpływało na płodność i wczesny rozwój zarodka. Przy wszystkich poziomach dawkowania wpływ na cykl rujowy samic prowadził do opóźnienia czasu koniecznego do potwierdzonego pokrycia.

Nie wykonano przedporodowych i poporodowych badań dotyczących rozrodczości na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda oczyszczona
Hydroksyetyloceluloza
Glicerol (E422)
Kwas solny stężony (do ustalenia pH)
Aromat wiśniowy
Olejek miętowy
Żółcień pomarańczowa (E110)
Sukraloza (E955)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata
Należy zużyć w ciągu 35 dni od pierwszego otwarcia.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Oranżowe butelki z politereftalanu etylenu (PET) z zamknięciem ochronnym przed dziećmi (z polipropylenu), oraz wyskalowaną miarką (z polipropylenu).

Opakowanie zawiera jedną butelkę o pojemności 250 ml lub 500 ml roztworu doustnego.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 sierpnia 1999
Data przedłużenia pozwolenia: 25 sierpnia 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Apotex Nederland B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

• Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych wyszczególnione w planie RMP przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na obrót i wszelkimi jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy złożyć:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpływać na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

• Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka

Podmiot odpowiedzialny powinien zaopatrzyć każde opakowanie w kartę przypominającą dla pacjenta/opiekuna, której tekst zawarty jest w ulotce dla pacjenta.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA ZAWIERAJĄCA 100 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane
deferypron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletkę zawiera 500 mg deferypronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM I DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/108/001

13. NUMER SERII

Nr serii/Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ferriprox 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

BUTELKI 250 ML i 500 ML ROZTWÓR DOUSTNY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ferriprox 100 mg/ml roztwór doustny
deferypron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jeden ml roztworu doustnego zawiera 100 mg deferypronu (25 g deferypronu na 250 ml).
Jeden ml roztworu doustnego zawiera 100 mg deferypronu (50 g deferypronu na 500 ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera żółcień pomarańczową (E110); więcej informacji znajduje się w ulotce.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

250 ml roztwór doustny
500 ml roztwór doustny

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

EXP

Należy zużyć w ciągu 35 dni od pierwszego otwarcia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii/Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Ferriprox 100 mg/ml

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH ORAZ
OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

BUTELKA ZAWIERAJĄCA 50 TABLETEK

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane
deferypron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Jedna tabletkę zawiera 1000 mg deferypronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

50 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

EXP

Należy użyć w ciągu 50 dni od pierwszego otwarcia.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/99/108/004

13. NUMER SERII

Nr serii/Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Ferriprox 1000 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Ferriprox 500 mg tabletki powlekane deferypron

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.
- Do niniejszej ulotki dołączono kartę przypominającą dla pacjenta/opiekuna. Należy ją oddzielić, wypełnić, uważnie przeczytać i nosić przy sobie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Ferriprox i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ferriprox
3. Jak przyjmować Ferriprox
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Ferriprox
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ferriprox i w jakim celu się go stosuje

Ferriprox zawiera deferypron jako substancję czynną. Ferriprox jest środkiem chelatującym żelazo, rodzajem leku usuwającego z organizmu nadmiar żelaza.

Ferriprox stosowany jest w celu leczenia nadmiaru żelaza spowodowanego częstymi przetoczeniami krwi u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującymi jest niewystarczające lub są ku niemu przeciwwskazania.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ferriprox

Kiedy nie przyjmować leku Ferriprox

- jeśli pacjent ma uczulenie na deferypron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości nawracające epizody neutropenii (małej liczby krwinek białych – leukocytów obojętnochłonnych);
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości epizody agranulocytozy (bardzo małej liczby krwinek białych – leukocytów obojętnochłonnych);
- jeśli pacjent przyjmuje leki, o których wiadomo, że mogą wywoływać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt „Inne leki a Ferriprox”);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Najcięższe działanie niepożądane mogące wystąpić podczas przyjmowania leku Ferriprox to bardzo mała liczba krwinek białych (leukocytów obojętnochłonnych). Stan ten, znany jako ciężka neutropenia lub agranulocytoza, wystąpił u 1 do 2 na 100 pacjentów przyjmujących lek Ferriprox podczas badań klinicznych. Białe krwinki pomagają zwalczać infekcje, dlatego też u pacjentów z małą liczbą leukocytów obojętnochłonnych może znacznie wzrosnąć ryzyko wystąpienia ciężkiej i możliwie zagrażającej życiu infekcji. Aby obserwować pacjenta w celu

wykrycia neutropenii, w okresie leczenia lekiem Ferriprox lekarz zaleci regularne, cotygodniowe wykonywanie badań krwi (dla sprawdzenia liczby krwinek białych). Bardzo ważne jest dotrzymywanie wszystkich terminów badań ustalonych przez lekarza. Prosimy zapoznać się z kartą przypominającą dla pacjenta/opiekuna, załączoną do niniejszej ulotki. Wszelkie objawy infekcji, takie jak gorączka, ból gardła lub objawy grypopodobne należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

- W przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV lub pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lekarz może zalecić wykonanie dodatkowych badań.

Lekarz może zalecić wykonanie oznaczenia zawartości żelaza w organizmie. Ponadto może zalecić wykonanie biopsji wątroby.

Ferriprox a inne leki

Nie należy przyjmować leków, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt. „Kiedy nie zażywać leku Ferriprox”). Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym tych, które wydawane są bez recepty.

Podczas przyjmowania leku Ferriprox nie należy w tym samym czasie zażywać środków zobojętniających kwas żołądkowy zawierających związki glinu.

Przed przyjęciem witaminy C z lekiem Ferriprox należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować tego leku w czasie ciąży lub prób zajścia w ciążę. Przyjęcie leku może poważnie zaszkodzić dziecku. W czasie przyjmowania leku Ferriprox należy stosować skuteczną antykoncepcję. Najlepszy dla pacjentki sposób antykoncepcji należy wybrać po konsultacji z lekarzem. Jeśli w czasie przyjmowania leku Ferriprox pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i poinformować o tym lekarza.

Nie należy zażywać leku Ferriprox w okresie karmienia piersią. Proszę sprawdzić w karcie przypominającej dla pacjenta/opiekuna załączonej do tej ulotki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

3. Jak przyjmować Ferriprox

Ten lek należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dawka przyjmowanego leku zależy od masy ciała pacjenta. Zazwyczaj stosowana dawka leku Ferriprox, to 25 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę. Całkowita dawka dobową deferypronu wynosi 75 mg/kg mc. Nie stosuje się dawek większych niż 100 mg/kg mc. Pierwszą dawkę należy zażyć rano, drugą dawkę w środku dnia, a trzecią dawkę wieczorem. Ferriprox można przyjmować zarówno z jedzeniem jak i bez, jednak łatwiej jest pamiętać o przyjmowaniu, jeśli Ferriprox przyjmuje się w czasie posiłków.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ferriprox

Nie stwierdzono przypadków ostrego przedawkowania preparatu Ferriprox. W przypadku przyjęcia dawki wyższej niż przepisana należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Ferriprox:

Ferriprox będzie najbardziej skuteczny, jeśli nie zostanie pominięta żadna dawka. W przypadku pominięcia jednej dawki należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a kolejne dawki przyjmować zgodnie z ustalonym harmonogramem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować zażywanie leku według ustalonego z lekarzem harmonogramu. Nie należy zmieniać dawki leku bez uprzedniego uzgodnienia z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, niniejszy lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższym działaniem niepożądanym leku Ferriprox jest bardzo mała liczba białych krwinek (neutrofilii). Stan ten, zwany ciężką neutropenią lub agranulocytozą, wystąpił w badaniach klinicznych u 1 do 2 na 100 pacjentów stosujących lek Ferriprox. Mała liczba białych krwinek może wiązać się z ciężkimi i możliwie zagrażającymi życiu zakażeniami. Należy bezzwłocznie zgłosić lekarzowi wszelkie objawy zakażenia, takie jak: gorączka, ból gardła, objawy grypopodobne.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- bóle brzucha
- nudności
- wymioty
- czerwone/brazowe zabarwienie moczu

W przypadku wystąpienia nudności lub wymiotów, pomocne może być przyjmowanie leku Ferriprox z pokarmem. Zabarwienie moczu jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, nie jest jednak szkodliwe.

Częste działania niepożądane (mogą występować u najwyżej 1 na 10 osób):

- mała liczba białych krwinek (agranulocytoza i neutropenia)
- bóle głowy
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
- uczucie zmęczenia
- wzmożone łaknienie

Działania niepożądane o nieznanym częstości (niemożliwej do określenia na podstawie dostępnych danych):

- reakcje alergiczne, w tym wysypka skórna i pokrzywka

Przypadki bólu i obrzęku stawów, od łagodnego bólu w jednym lub kilku stawach do ciężkiej niesprawności ruchowej. W większości przypadków ból ustępował w miarę kontynuowania stosowania leku Ferriprox.

U dzieci, którym z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę ponad 2-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę opisywano zaburzenia neurologiczne (takie jak drgawki, zaburzenia chodu, podwójne widzenie, mimowolne kurcze mięśniowe, zaburzenia koordynacji ruchowej). Zaburzenia te obserwowano również u dzieci leczonych deferypronem w standardowej dawce. Objawy te ustąpiły po odstawieniu leku Ferriprox.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Ferriprox

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Leku nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po napisie: Termin ważności/EXP.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Ferriprox

Substancją czynną jest deferypron. Każda tabletką 500 mg zawiera 500 mg deferypronu.

Pozostałe składniki to:

rdzeń tabletki: celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna.

otoczka: hypromeloza, makrogol, tytanu dwutlenek.

Jak wygląda Ferriprox i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Ferriprox, 500 mg są białe lub prawie białe w kształcie kapsulek, powlekane, z oznakowaniem „APO”, linią podziału, „500” po jednej stronie, gładkie po drugiej. Tabletki mają rowek ułatwiający dzielenie na połówki. Ferriprox pakowany jest w butelki po 100 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holandia

Posiadacz praw wytwarzania: Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Holandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Szczegółowa informacja o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Ferriprox 100 mg/ml roztwór doustny deferypron

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.
- Do niniejszej ulotki dołączono kartę przypominającą dla pacjenta/opiekuna. Należy ją oddzielić, wypełnić, uważnie przeczytać i nosić przy sobie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Ferriprox i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ferriprox
3. Jak przyjmować Ferriprox
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Ferriprox
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ferriprox i w jakim celu się go stosuje

Ferriprox zawiera deferypron jako substancję czynną. Ferriprox jest środkiem chelatującym żelazo, rodzajem leku usuwającego z organizmu nadmiar żelaza.

Ferriprox stosowany jest w celu leczenia nadmiaru żelaza spowodowanego częstymi przetoczeniami krwi u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującymi jest niewystarczające lub są ku niemu przeciwwskazania.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ferriprox

Kiedy nie przyjmować leku Ferriprox

- jeśli pacjent ma uczulenie na deferypron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości nawracające epizody neutropenii (małej liczby krwinek białych – leukocytów obojętnochłonnych);
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości epizody agranulocytozy (bardzo małej liczby krwinek białych – leukocytów obojętnochłonnych);
- jeśli pacjent przyjmuje leki, o których wiadomo, że mogą wywoływać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt „Inne leki a Ferriprox”);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Najcięższe działanie niepożądane mogące wystąpić podczas przyjmowania leku Ferriprox to bardzo mała liczba krwinek białych (leukocytów obojętnochłonnych). Stan ten, znany jako ciężka neutropenia lub agranulocytoza, wystąpił u 1 do 2 na 100 pacjentów przyjmujących lek Ferriprox podczas badań klinicznych. Białe krwinki pomagają zwalczać infekcje, dlatego też u pacjentów z małą liczbą leukocytów obojętnochłonnych może znacznie wzrosnąć ryzyko wystąpienia ciężkiej i możliwie zagrażającej życiu infekcji. Aby obserwować pacjenta w celu

wykrycia neutropenii, w okresie leczenia lekiem Ferriprox lekarz zaleci regularne, cotygodniowe wykonywanie badań krwi (dla sprawdzenia liczby krwinek białych). Bardzo ważne jest dotrzymanie wszystkich terminów badań ustalonych przez lekarza. Prosimy zapoznać się z kartą przypominającą dla pacjenta/opiekuna, załączoną do niniejszej ulotki. Wszelkie objawy infekcji, takie jak gorączka, ból gardła lub objawy grypopodobne należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

- W przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV lub pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lekarz może zalecić wykonanie dodatkowych badań.

Lekarz może zalecić wykonanie oznaczenia zawartości żelaza w organizmie. Ponadto może zalecić wykonanie biopsji wątroby.

Ferriprox a inne leki

Nie należy przyjmować leków, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt. „Kiedy nie zażywać leku Ferriprox”). Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym tych, które wydawane są bez recepty.

Podczas przyjmowania leku Ferriprox nie należy w tym samym czasie zażywać środków zobojętniających kwas żołądkowy zawierających związki glinu.

Przed przyjęciem witaminy C z lekiem Ferriprox należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować tego leku w czasie ciąży lub prób zajścia w ciążę. Przyjęcie leku może poważnie zaszkodzić dziecku. W czasie przyjmowania leku Ferriprox należy stosować skuteczną antykoncepcję. Najlepszy dla pacjentki sposób antykoncepcji należy wybrać po konsultacji z lekarzem. Jeśli w czasie przyjmowania leku Ferriprox pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i poinformować o tym lekarza.

Nie należy zażywać leku Ferriprox w okresie karmienia piersią. Proszę sprawdzić w karcie przypominającej dla pacjenta/opiekuna załączonej do tej ulotki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

Roztwór doustny Ferriprox zawiera żółcień pomarańczową (E110)

Żółcień pomarańczowa (E110) to barwnik, który może wywołać reakcje alergiczne.

3. Jak przyjmować Ferriprox

Ten lek należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dawka przyjmowanego leku zależy od masy ciała pacjenta. Zazwyczaj stosowana dawka leku Ferriprox, to 25 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę. Całkowita dawka dobową deferypronu wynosi 75 mg/kg mc. Nie stosuje się dawek większych niż 100 mg/kg mc. Należy stosować miarkę do odmierzenia objętości leku przepisanej przez lekarza. Pierwszą dawkę należy zażyć rano, drugą dawkę w środku dnia, a trzecią dawkę wieczorem. Ferriprox można przyjmować zarówno z jedzeniem, jak i bez; jednak łatwiej jest pamiętać o przyjmowaniu, jeśli Ferriprox przyjmuje się w czasie posiłków.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ferriprox

Nie stwierdzono przypadków ostrego przedawkowania preparatu Ferriprox. W przypadku przyjęcia dawki wyższej niż przepisana należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Ferriprox

Ferriprox będzie najbardziej skuteczny, jeśli nie zostanie pominięta żadna dawka. W przypadku pominięcia jednej dawki należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a kolejne dawki przyjmować zgodnie z ustalonym harmonogramem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować zażywanie leku według ustalonego z lekarzem harmonogramu. Nie należy zmieniać dawki leku bez uprzedniego uzgodnienia z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, niniejszy lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższym działaniem niepożądanym leku Ferriprox jest bardzo mała liczba białych krwinek (neutrofili). Stan ten, zwany ciężką neutropenią lub agranulocytozą, wystąpił w badaniach klinicznych u 1 do 2 na 100 pacjentów stosujących lek Ferriprox. Mała liczba białych krwinek może wiązać się z ciężkimi i możliwe zagrażającymi życiu zakażeniami. Należy bezzwłocznie zgłosić lekarzowi wszelkie objawy zakażenia, takie jak: gorączka, ból gardła, objawy grypopodobne.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- bóle brzucha
- nudności
- wymioty
- czerwone/brazowe zabarwienie moczu

W przypadku wystąpienia nudności lub wymiotów, pomocne może być przyjmowanie leku Ferriprox z pokarmem. Zabarwienie moczu jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, nie jest jednak szkodliwe.

Częste działania niepożądane (mogą występować u najwyżej 1 na 10 osób):

- mała liczba białych krwinek (agranulocytoza i neutropenia)
- bóle głowy
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
- uczucie zmęczenia
- wzmożone łaknienie

Działania niepożądane o nieznanym częstości (niemożliwej do określenia na podstawie dostępnych danych):

- reakcje alergiczne, w tym wysypka skórna i pokrzywka

Przypadki bólu i obrzęku stawów, od łagodnego bólu w jednym lub kilku stawach do ciężkiej niesprawności ruchowej. W większości przypadków ból ustępował w miarę kontynuowania stosowania leku Ferriprox.

U dzieci, którym z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę ponad 2-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę opisywano zaburzenia neurologiczne (takie jak drgawki, zaburzenia chodu, podwójne widzenie, mimowolne kurcze mięśniowe, zaburzenia koordynacji ruchowej). Zaburzenia te obserwowano również u dzieci leczonych deferypronom w standardowej dawce. Objawy te ustąpiły po odstawieniu leku Ferriprox.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Ferriprox

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Leku nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po napisie: Termin ważności/EXP.

Należy użyć w ciągu 35 dni od pierwszego otwarcia. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Ferriprox

Substancją aktywną jest deferypron. Jeden ml roztworu doustnego zawiera 100 mg deferypronu.

Inne składniki to: woda oczyszczona; hydroksyetyloceluloza; glicerol (E422); kwas solny, stężony (do ustalenia pH); aromat wiśniowy; olejek miętowy; żółcień pomarańczowa (E110); sukraloza (E955).

Jak wygląda Ferriprox i co zawiera opakowanie

Roztwór doustny Ferriprox to przezroczysty, czerwonopomarańczowy płyn. Pakowany jest w butelki po 250 ml lub 500 ml.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Posiadacz praw wytwarzania:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

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

Malta

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Szczegółowa informacja o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla użytkownika

Ferriprox 1000 mg tabletki powlekane deferypron

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.
- Do niniejszej ulotki dołączono kartę przypominającą dla pacjenta/opiekuna. Należy ją oddzielić, wypełnić, uważnie przeczytać i nosić przy sobie.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Ferriprox i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ferriprox
3. Jak przyjmować Ferriprox
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Ferriprox
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Ferriprox i w jakim celu się go stosuje

Ferriprox zawiera deferypron jako substancję czynną. Ferriprox jest środkiem chelatującym żelazo, rodzajem leku usuwającego z organizmu nadmiar żelaza.

Ferriprox stosowany jest w celu leczenia nadmiaru żelaza spowodowanego częstymi przetoczeniami krwi u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującymi jest niewystarczające lub są ku niemu przeciwwskazania.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ferriprox

Kiedy nie przyjmować leku Ferriprox

- jeśli pacjent ma uczulenie na deferypron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości nawracające epizody neutropenii (małej liczby krwinek białych – leukocytów obojętnochłonnych);
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości epizody agranulocytozy (bardzo małej liczby krwinek białych – leukocytów obojętnochłonnych);
- jeśli pacjent przyjmuje leki, o których wiadomo, że mogą wywoływać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt „Inne leki a Ferriprox”);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Najcięższe działanie niepożądane mogące wystąpić podczas przyjmowania leku Ferriprox to bardzo mała liczba krwinek białych (leukocytów obojętnochłonnych). Stan ten, znany jako ciężka neutropenia lub agranulocytoza, wystąpił u 1 do 2 na 100 pacjentów przyjmujących lek Ferriprox podczas badań klinicznych. Białe krwinki pomagają zwalczać infekcje, dlatego też u pacjentów z małą liczbą leukocytów obojętnochłonnych może znacznie wzrosnąć ryzyko wystąpienia ciężkiej i możliwie zagrażającej życiu infekcji. Aby obserwować pacjenta w celu

wykrycia neutropenii, w okresie leczenia lekiem Ferriprox lekarz zaleci regularne, cotygodniowe wykonywanie badań krwi (dla sprawdzenia liczby krwinek białych). Bardzo ważne jest dotrzymanie wszystkich terminów badań ustalonych przez lekarza. Prosimy zapoznać się z kartą przypominającą dla pacjenta/opiekuna, załączoną do niniejszej ulotki. Wszelkie objawy infekcji, takie jak gorączka, ból gardła lub objawy grypopodobne należy natychmiast zgłosić lekarzowi.

- W przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV lub pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lekarz może zalecić wykonanie dodatkowych badań.

Lekarz może zalecić wykonanie oznaczenia zawartości żelaza w organizmie. Ponadto może zalecić wykonanie biopsji wątroby.

Ferriprox a inne leki

Nie należy przyjmować leków, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt. „Kiedy nie zażywać leku Ferriprox”). Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym tych, które wydawane są bez recepty.

Podczas przyjmowania leku Ferriprox nie należy w tym samym czasie zażywać środków zobojętniających kwas żołądkowy zawierających związki glinu.

Przed przyjęciem witaminy C z lekiem Ferriprox należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i karmienie piersią

Nie należy przyjmować tego leku w czasie ciąży lub prób zajścia w ciążę. Przyjęcie leku może poważnie zaszkodzić dziecku. W czasie przyjmowania leku Ferriprox należy stosować skuteczną antykoncepcję. Najlepszy dla pacjentki sposób antykoncepcji należy wybrać po konsultacji z lekarzem. Jeśli w czasie przyjmowania leku Ferriprox pacjentka zajdzie w ciążę, należy natychmiast przerwać stosowanie leku i poinformować o tym lekarza.

Nie należy zażywać leku Ferriprox w okresie karmienia piersią. Proszę sprawdzić w karcie przypominającej dla pacjenta/opiekuna załączonej do tej ulotki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

3. Jak przyjmować lek Ferriprox

Ten lek należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dawka przyjmowanego leku zależy od masy ciała pacjenta. Zazwyczaj stosowana dawka leku Ferriprox, to 25 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę. Całkowita dawka dobowa deferypronu wynosi 75 mg/kg mc. Nie stosuje się dawek większych niż 100 mg/kg mc. Pierwszą dawkę należy zażyć rano, drugą dawkę w środku dnia, a trzecią dawkę wieczorem. Ferriprox można przyjmować zarówno z jedzeniem jak i bez, jednak łatwiej jest pamiętać o przyjmowaniu, jeśli Ferriprox przyjmuje się w czasie posiłków.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ferriprox

Nie stwierdzono przypadków ostrego przedawkowania preparatu Ferriprox. W przypadku przyjęcia dawki wyższej niż przepisana należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Ferriprox:

Ferriprox będzie najbardziej skuteczny, jeśli nie zostanie pominięta żadna dawka. W przypadku pominięcia jednej dawki należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a kolejne dawki przyjmować zgodnie z ustalonym harmonogramem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować zażywanie leku według ustalonego z lekarzem harmonogramu. Nie należy zmieniać dawki leku bez uprzedniego uzgodnienia z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, niniejszy lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższym działaniem niepożądanym leku Ferriprox jest bardzo mała liczba białych krwinek (neutrofilii). Stan ten, zwany ciężką neutropenią lub agranulocytozą, wystąpił w badaniach klinicznych u 1 do 2 na 100 pacjentów stosujących lek Ferriprox. Mała liczba białych krwinek może wiązać się z ciężkimi i możliwie zagrażającymi życiu zakażeniami. Należy bezzwłocznie zgłosić lekarzowi wszelkie objawy zakażenia, takie jak: gorączka, ból gardła, objawy grypopodobne.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- bóle brzucha
- nudności
- wymioty
- czerwone/brazowe zabarwienie moczu

W przypadku wystąpienia nudności lub wymiotów, pomocne może być przyjmowanie leku Ferriprox z pokarmem. Zabarwienie moczu jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, nie jest jednak szkodliwe.

Częste działania niepożądane (mogą występować u najwyżej 1 na 10 osób):

- mała liczba białych krwinek (agranulocytoza i neutropenia)
- bóle głowy
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
- uczucie zmęczenia
- wzmożone łaknienie

Działania niepożądane o nieznanej częstości (niemożliwej do określenia na podstawie dostępnych danych):

- reakcje alergiczne, w tym wysypka skórna i pokrzywka

Przypadki bólu i obrzęku stawów, od łagodnego bólu w jednym lub kilku stawach do ciężkiej niesprawności ruchowej. W większości przypadków ból ustępował w miarę kontynuowania stosowania leku Ferriprox.

U dzieci, którym z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę ponad 2-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę opisywano zaburzenia neurologiczne (takie jak drgawki, zaburzenia chodu, podwójne widzenie, mimowolne kurcze mięśniowe, zaburzenia koordynacji ruchowej). Zaburzenia te obserwowano również u dzieci leczonych deferypronem w standardowej dawce. Objawy te ustąpiły po odstawieniu leku Ferriprox.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać Ferriprox

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Leku nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po napisie: Termin ważności/EXP.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią. Należy zużyć w ciągu 50 dni od pierwszego otwarcia.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera Ferriprox

Substancją czynną jest deferypron. Każda tabletką 1000 mg zawiera 1000 mg deferypronu.

Pozostałe składniki leku:

rdzeń tabletki: metyloceluloza, krospowidon, magnezu stearynian.

otoczka: hypromeloza, hydroksypropyloceluloza, makrogol, tytanu dwutlenek.

Jak wygląda Ferriprox i co zawiera opakowanie

Tabletki leku Ferriprox, 1000 mg są białe lub prawie białe w kształcie kapsulek, powlekane, z oznakowaniem „APO”, linią podziału, „1000” po jednej stronie, gładkie po drugiej stronie. Tabletki mają rowek ułatwiający dzielenie i mogą być dzielone na połówki. Ferriprox pakowany jest w butelki po 50 tabletek.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:

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

Posiadacz praw wytwarzania:

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: .

Szczegółowa informacja o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.

KARTA PRZYPOMINAJĄCA DLA PACJENTA/OPIEKUNA

<p>((Przednia okładka))</p> <p>Ważne środki bezpieczeństwa dla pacjentów przyjmujących lek Ferriprox (deferypron)</p> <p>Lekarz zlecający: _____</p> <p>Numer telefonu: _____</p>	<p>((Tylna okładka))</p> <p>DLA KOBIET W WIEKU ROZRODCZYM</p> <p>Nie należy przyjmować leku Ferriprox w czasie ciąży lub prób zajścia w ciążę. Przyjęcie leku w czasie ciąży może poważnie zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.</p> <p>Należy stosować skuteczną antykoncepcję w czasie przyjmowania leku Ferriprox. Należy zasięgnąć porady lekarza, aby wybrać najlepszy sposób antykoncepcji. Jeśli zajdzie się w ciążę w czasie przyjmowania leku Ferriprox, należy natychmiast odstawić lek i skontaktować się z lekarzem. Nie należy stosować leku Ferriprox w czasie karmienia piersią.</p>
<p>((Wewnątrz 1))</p> <p>KONTROLOWANIE LICZBY KRwineK BIAŁYCH W CZASIE STOSOWANIA LEKU FERRIPROX</p> <p>Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo rozwinięcia się agranulocytozy (bardzo mała liczba krwinek białych) w czasie stosowania leku Ferriprox, co może powodować ciężką infekcję. Pomimo, że agranulocytoza występuje jedynie u 1 do 2 na 100 pacjentów, ważna jest regularna kontrola krwi.</p>	<p>((Wewnątrz 2))</p> <p>Należy pamiętać, by:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Co tydzień wykonywać badania krwi.2. Natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym jeśli wystąpi gorączka, ból gardła lub objawy podobne do grypy.