

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película
Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 500 mg de deferriprona.

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido contém 1 000 mg de deferriprona.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido é branco, em forma de cápsula, revestido por película, com “APO” linha de divisão “500” impresso num lado, sendo liso no outro. O comprimido mede 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm e apresenta uma ranhura. O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película

O comprimido é branco, em forma de cápsula, revestido por película, com “APO” linha de divisão “1000” impresso num lado, sendo liso no outro. O comprimido mede 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm e apresenta uma ranhura. O comprimido pode ser dividido em metades iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A monoterapia por Ferriprox é indicada no tratamento da sobrecarga de ferro em doentes com talassemia major quando a terapêutica quelante em curso é inadequada ou está contraindicada.

Ferriprox em combinação com outro quelante (ver secção 4.4) é indicado em doentes com talassemia major quando a monoterapia com qualquer quelante de ferro é ineficaz, ou quando a prevenção ou tratamento das consequências potencialmente fatais da sobrecarga de ferro (principalmente sobrecarga cardíaca) justifica correção rápida ou intensiva (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com deferriprona deve ser iniciada e mantida por um médico experiente no tratamento de doentes com talassemia.

Posologia

O deferriprona é normalmente ministrado como 25 mg/kg de massa corporal, oralmente, três vezes por dia para uma dosagem diária de 75 mg/kg de massa corporal. A dosagem por quilograma de peso corporal deve ser calculada para o valor mais próximo da metade de um comprimido. Consulte nas tabelas abaixo as doses recomendadas por massa corporal por cada 10 kg de peso.

Para obter uma dose de cerca de 75 mg/kg/dia, utilize o número de comprimidos sugeridos nas tabelas seguintes tendo em conta o peso corporal do doente. Apresentam-se massas corporais indicativas por cada 10 kg de peso.

Tabela 1a: Tabela de dosagem para Ferriprox 500 mg - comprimidos revestidos por película

Peso corporal (kg)	Dose Diária Total (mg)	Dose (mg/três vezes/dia)	Número de comprimidos (três vezes/dia)
20	1 500	500	1,0
30	2 250	750	1,5
40	3 000	1 000	2,0
50	3 750	1 250	2,5
60	4 500	1 500	3,0
70	5 250	1 750	3,5
80	6 000	2 000	4,0
90	6 750	2 250	4,5

Tabela 1b: Tabela de dosagem para Ferriprox 1_000 mg - comprimidos revestidos por película

Peso corporal (kg)	Dose Diária Total (mg)	Número de comprimidos de 1_000 mg*		
		Manhã	Meio-dia	Noite
20	1 500	0,5	0,5	0,5
30	2 250	1,0	0,5	1,0
40	3 000	1,0	1,0	1,0
50	3 750	1,5	1,0	1,5
60	4 500	1,5	1,5	1,5
70	5 250	2,0	1,5	2,0
80	6 000	2,0	2,0	2,0
90	6 750	2,5	2,0	2,5

*número de comprimidos arredondado ao meio comprimido

Não se recomendam doses totais diárias superiores a 100 mg/kg de peso corporal, devido ao potencial aumento de riscos de reações adversas (ver secções 4.4, 4.8, e 4.9).

Ajustamento de dosagem

Os efeitos do Ferriprox na redução do ferro corporal são diretamente influenciados pela dose e pelo nível de sobrecarga em ferro. Após o início da terapia com Ferriprox, recomenda-se o controlo das concentrações de ferritina sérica ou de outros indicadores de saturação em ferro a intervalos de dois a três meses, para se avaliar a eficácia a longo prazo do regime de quelação no controlo dos níveis corporais de ferro. Devem ser efetuados ajustes individualizados da dose em função da resposta do doente e dos objetivos terapêuticos (manutenção ou redução da saturação corporal de ferro). Deve ser analisada a interrupção da terapia com deferriprona caso a ferritina sérica desça abaixo dos 500 µg/l.

Ajustamento de dose quando usado com outros quelantes de ferro

Em doentes para quem a monoterapia é inadequada, Ferriprox pode ser utilizado com deferoxamina na dose padrão (75 mg/kg/dia), mas não deve exceder 100 mg/kg/dia.

Em caso de insuficiência cardíaca induzida por ferro, deve ser adicionado à terapia com deferoxamina o Ferriprox a 75-100 mg/kg/dia. Devem ser consultadas as informações de produto da deferoxamina.

O uso simultâneo de quelantes de ferro não é recomendado em doentes cujos níveis séricos de ferritina estejam abaixo de 500 µg/l, devido ao risco de excesso de eliminação do ferro.

Compromisso renal

Não é recomendado qualquer ajustamento posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2). Desconhece-se qual a farmacocinética e o perfil de segurança do Ferriprox em doentes com doença renal em fase terminal.

Compromisso hepático

Não é recomendado qualquer ajustamento posológico em doentes com função hepática ligeira ou moderadamente comprometida (ver secção 5.2). Desconhece-se qual a farmacocinética e o perfil de segurança do Ferriprox em doentes com compromisso hepático grave.

População pediátrica

Os dados sobre o uso de deferriprona em crianças com idades entre os 6 e os 10 anos, são limitados e não existem nenhuns sobre o uso de deferriprona em crianças com menos de 6 anos de idade.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1.
- História de episódios recorrentes de neutropenia.
- Antecedentes de agranulocitose.
- Gravidez (ver secção 4.6).
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Devido ao desconhecimento do mecanismo da neutropenia induzida pelo deferriprona, os doentes não devem tomar medicamentos que se saibam estarem associados à neutropenia ou que possam provocar agranulocitose (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neutropenia/Agranulocitose

A deferriprona tem demonstrado causar neutropenia, incluindo agranulocitose (ver secção 4.8 “Descrição de reações adversas selecionadas”). A contagem absoluta de neutrófilos do doente (ANC) deve ser monitorizada semanalmente durante o primeiro ano da terapia. Para doentes que não tenham interrompido o Ferriprox durante o primeiro ano da terapia devido a qualquer diminuição do número de neutrófilos, a frequência da monitorização ANC pode ser alargada ao período da transfusão sanguínea do doente (a cada 2-4 semanas) após um ano de terapia com deferriprona.

A mudança da monitorização ANC semanal para a monitorização no momento das consultas para transfusões após 12 meses de terapia com Ferriprox, deve ser estudada para cada doente individualmente, de acordo com a avaliação do médico relativamente ao grau de conhecimento por parte do doente das medidas de minimização do risco requeridas durante a terapia (ver secção 4.4 abaixo).

Nos estudos clínicos, a monitorização semanal da contagem de neutrófilos foi eficaz para a identificação de casos de neutropenia e agranulocitose. A agranulocitose e a neutropenia resolvem-se geralmente com a descontinuação do Ferriprox, mas foram relatados casos fatais de agranulocitose. Se durante a terapia com deferriprona o doente desenvolver uma infeção, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e efetuar-se sem demora uma contagem ANC. A contagem de neutrófilos deve passar a ser monitorizada com maior frequência.

Os doentes devem ser aconselhados a informar imediatamente o médico sobre quaisquer sintomas indicadores de infeção, (tais como febre, dores de garganta e sintomas do tipo gripal). Interromper imediatamente a toma da deferriprona se o doente tiver sintomas de infeção.

O tratamento que se sugere nos casos de neutropenia está descrito a seguir. Recomenda-se que seja estabelecido um protocolo de tratamento como este antes de iniciar a terapêutica com deferriprona em qualquer doente.

O tratamento com deferriprona não deve ser iniciado se o doente tiver uma neutropenia. O risco de agranulocitose e neutropenia é mais elevado se a linha de base da ANC for inferior a $1,5 \times 10^9/l$.

Para episódios de neutropenia (ANC $< 1,5 \times 10^9/l$ e $> 0,5 \times 10^9/l$):

Transmita ao doente para interromper de imediato o deferriprona e qualquer outra medicação com potencial para provocarem neutropenia. O doente deve ser aconselhado a limitar o contacto com outros indivíduos para reduzir o risco de infeção. Obter um hemograma completo com contagem de leucócitos, corrigido quanto à presença de células nucleadas de glóbulos vermelhos, uma contagem de neutrófilos e uma contagem de plaquetas imediatamente após diagnosticar o caso e, depois, repetir diariamente. Recomenda-se que a seguir à recuperação da neutropenia, sejam obtidos, semanalmente, um hemograma completo, contagem de leucócitos, neutrófilos e de plaquetas durante três semanas consecutivas para assegurar que o doente recuperou totalmente. Caso haja indício de desenvolvimento de infeção simultaneamente com a neutropenia, devem instituir-se os procedimentos de diagnóstico e culturas adequadas, assim como, um regime terapêutico apropriado.

Para agranulocitose (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$):

Seguir as diretrizes acima descritas e iniciar terapêutica adequada, tal como o fator estimulante de colónias de granulócitos, no mesmo dia em que o caso for identificado e diariamente até à resolução da situação. Assegurar o isolamento de proteção e, se clinicamente indicado, internar o doente no hospital.

Informação sobre a reexposição ao medicamento, é limitada. Por este motivo, em caso de neutropenia, não se recomenda a repetição do tratamento. Em caso de agranulocitose, está contraindicada uma reexposição.

Carcinogenicidade/mutagenicidade

Considerando os resultados de genotoxicidade, não se pode excluir um potencial carcinogénico relativo à deferriprona (ver secção 5.3).

Concentração de zinco (Zn^{2+}) plasmático

Recomenda-se a monitorização do Zn^{2+} plasmático, assim como a administração de suplemento em caso de deficiência.

Doentes positivos para o vírus da imunodeficiência humana (VIH) e outros imunocomprometidos

Não existem dados sobre o uso de deferriprona em doentes VIH positivos nem em outros doentes imunocomprometidos. Dado que a deferriprona pode ser associada a neutropenia e agranulocitose, não se deve iniciar a terapêutica em doentes imunocomprometidos sem que os potenciais benefícios superem os potenciais riscos.

Compromisso renal ou hepático e fibrose hepática

Não existem dados disponíveis sobre a utilização da deferriprona em doentes com doença renal em fase terminal ou com compromisso hepático grave (ver secção 5.2). Aconselha-se precaução em doentes com doença renal em fase terminal ou disfunção hepática grave. Nestes doentes, as funções hepática e renal devem ser monitorizadas durante a terapia com deferriprona. No caso de se verificar um aumento persistente da ALT (alanina aminotransferase) sérica, deve ponderar-se a interrupção da terapêutica com deferriprona.

Nos doentes com talassemia existe uma associação entre fibrose hepática e sobrecarga de ferro e/ou hepatite C. Deve ter-se um cuidado especial para assegurar que a quelação de ferro em doentes com hepatite C é a ideal. Nestes doentes, recomenda-se a monitorização cuidadosa da histologia hepática.

Alteração da cor da urina

Os doentes deverão ser informados de que a urina pode apresentar uma cor castanha avermelhada devido à excreção do complexo ferro-deferriprona.

Distúrbios neurológicos

Foram observados distúrbios neurológicos em crianças tratadas com 2,5 vezes a dose recomendada durante vários anos, mas também foram observados com doses padrão de deferriprona. Recorda-se a quem prescreve o medicamento que a utilização de doses superiores a 100 mg/kg/dia não é recomendada. O uso da deferriprona deve ser descontinuado se forem observados distúrbios neurológicos (ver secções 4.8 e 4.9).

Uso combinado com outros quelantes de ferro

O uso de terapia combinada deve ser considerado caso a caso. A resposta à terapia deve ser avaliada periodicamente, e a ocorrência de eventos adversos monitorizada de perto. Têm sido comunicados óbitos e situações de risco de vida (causadas por agranulocitose) com deferriprona em combinação com deferoxamina. A terapia de combinação com a deferoxamina não é recomendada quando a monoterapia com qualquer outro quelante for adequada, ou quando a ferritina sérica descer abaixo de 500 µg/l. Estão disponíveis dados limitados sobre o uso combinado de Ferriprox e deferasirox, e deve haver cuidado ao ponderar o uso de tal combinação.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido ao desconhecimento do mecanismo da neutropenia induzida pelo deferriprona, os doentes não devem tomar medicamentos que se saibam estarem associados à neutropenia ou que possam provocar agranulocitose (ver secção 4.3).

Tendo em conta que a deferriprona se liga aos catiões metálicos, existe a possibilidade de interações entre a mesma e medicamentos dependentes do catião trivalente, tais como antiácidos à base de alumínio. Por consequência, não se recomenda a ingestão simultânea de antiácidos à base de alumínio e de deferriprona.

A segurança do uso simultâneo de deferriprona e vitamina C não foi formalmente estudada. Com base no relato da interação adversa que pode ocorrer entre a deferoxamina e a vitamina C, deve ter-se cuidado durante a administração simultânea de deferriprona e vitamina C.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção masculina e feminina

Devido ao potencial genotóxico da deferriprona (ver secção 5.3), recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes e que evitem engravidar enquanto estiverem a ser tratadas com Ferriprox e durante 6 meses a seguir à conclusão do tratamento.

Recomenda-se aos homens a utilização de métodos contraceptivos eficazes e a não conceberem filhos enquanto estiverem a receber Ferriprox e durante 3 meses a seguir à conclusão do tratamento.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de deferriprona em mulheres grávidas é insuficiente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3): Desconhece-se o potencial risco para os humanos.

As mulheres grávidas devem ser aconselhadas a interromper imediatamente a toma de deferriprona (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se a deferriprona é excretada no leite humano. Não foram efetuados estudos reprodutivos pré e pós-natais em animais. A deferriprona não deve ser utilizada por mães que amamentem. Caso seja inevitável o tratamento, a amamentação deve ser interrompida (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram relatados quaisquer efeitos na fertilidade ou no desenvolvimento inicial dos embriões em estudos realizados em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes notificadas durante a terapia com deferriprona nos estudos clínicos foram náuseas, vômitos, dor abdominal e cromatúria, que foram verificados em mais de 10% dos doentes. A reação adversa mais grave notificada nos estudos clínicos com deferriprona foi agranulocitose, definida como uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$, que ocorreu em cerca de 1% dos doentes. Verificaram-se episódios menos graves de neutropenia em aproximadamente 5% dos doentes.

Tabela de reações adversas

Frequência das reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes (≥1/10)	Frequentes (≥1/100, <1/10)	Frequência desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia Agranulocitose	
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento do apetite	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Dores abdominais Vômitos	Diarreia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupções cutâneas, Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia	
Doenças renais e urinárias	Cromatúria		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento das enzimas hepáticas	

Descrição de reações adversas selecionadas

O efeito indesejável mais grave relatado em estudos clínicos com deferriprona é a agranulocitose (neutrófilos $<0,5 \times 10^9/l$), com uma incidência de 1,1% (0,6 casos por 100 doentes anos de tratamento) (ver secção 4.4). Dados de estudos clínicos compilados em doentes com sobrecarga sistémica de ferro mostraram que 63% dos episódios de agranulocitose ocorreram nos primeiros seis meses do tratamento, 74% no primeiro ano e 26% após o primeiro ano de terapia. O tempo médio para o surgimento do primeiro episódio de agranulocitose foi de 190 dias (entre 22 dias-17,6 anos) e a duração média foi de 10 dias em estudos clínicos. Foi observado desfecho fatal em 8,3% dos episódios de agranulocitose relatados de estudos clínicos e experiências pós-comercialização.

A incidência observada da forma menos grave de neutropenia (neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$) é de 4,9% (2,5 casos por 100 anos-doente). Esta taxa deve ser tida em consideração no contexto da incidência elevada subjacente de neutropenia em doentes com talassemia, em particular naqueles com hipersplenismo.

Foram notificados episódios de diarreia, na maioria, ligeiros e transitórios em doentes tratados com deferriprona. Os efeitos gastrointestinais são mais frequentes no início da terapêutica e na maioria dos doentes resolvem-se num período de algumas semanas sem interrupção do tratamento. Em alguns doentes pode ser benéfico reduzir a dose de deferriprona e, depois, voltar a aumentá-la gradualmente até atingir a dose inicial. Foram também relatados casos de artropatias em doentes tratados com deferriprona, que variavam de dor ligeira, numa ou mais articulações, a artrite grave com efusão e incapacidade significativa. As artropatias ligeiras são normalmente transitórias.

Foi detetado aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas em alguns doentes tratados com deferriprona. Na maioria destes doentes, este aumento foi assintomático e transitório, tendo retomado os valores iniciais sem interrupção ou diminuição da dose de deferriprona (ver secção 4.4).

Alguns doentes sofreram uma progressão da fibrose associada a um aumento da sobrecarga de ferro ou a hepatite C.

Têm sido associados baixos níveis plasmáticos de zinco à deferriprona, numa minoria de doentes. Os níveis normalizaram com suplemento de zinco oral.

Foram observados distúrbios neurológicos (tais como sintomas cerebelares, diplopia, nistagmo lateral, atraso psicomotor, movimentos das mãos e hipotonia axial) em crianças que receberam voluntariamente mais de 2,5 vezes a dose máxima recomendada de 100 mg/kg/dia, durante vários anos. Episódios de hipotonia, instabilidade, incapacidade de marcha e hipertonia com incapacidade de movimentação dos membros, têm sido relatados em crianças com doses padrão de deferriprona no cenário pós-comercialização. Os sintomas neurológicos regrediram progressivamente após a descontinuação da deferriprona (ver secções 4.4 e 4.9).

O perfil de segurança da terapia de combinação (deferriprona e deferoxamina) observado em estudos clínicos, nas experiências pós-comercialização ou na literatura publicada, foi consistente com o caracterizado para a monoterapia.

Dados da base de dados conjunta de segurança dos estudos clínicos (1_343 doentes/ano de exposição à monoterapia Ferriprox e 244 doentes/ano de exposição ao Ferriprox e deferoxamina) mostram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) na incidência de reações adversas com base nas classes de sistemas de órgãos para "Cardiopatias", "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos" e "Doenças renais e urinárias". A incidência de "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos" e "Doenças renais e urinárias" foram inferiores durante a terapia de combinação relativamente à monoterapia, enquanto a incidência de "Cardiopatias" foi superior durante a terapia de combinação face à monoterapia. A maior taxa de "Cardiopatias" comunicada durante a terapia de combinação relativamente à monoterapia deveu-se possivelmente à maior incidência de distúrbios cardíacos pré-existentes em doentes que receberam terapia de combinação. A monitorização cuidadosa de eventos cardíacos em doentes em terapia de combinação justifica-se (ver secção 4.4).

A incidência de reações adversas, detetadas em 18 crianças e 97 adultos tratados com terapia combinada, não foi significativamente diferente entre os dois grupos de idades, exceto na incidência de artropatias (11,1% nas crianças contra nenhuma em adultos, $p=0,02$). A avaliação da taxa de reações por 100 doentes/ano de exposição demonstrou que apenas a taxa de diarreia foi significativamente maior em crianças (11,1) do que em adultos (2,0, $p=0,01$).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram referidos quaisquer casos de sobredosagem aguda. Contudo, foram observados distúrbios neurológicos (tais como sintomas cerebelares, diplopia, nistagmo lateral, atraso psicomotor, movimentos das mãos e hipotonia axial) em crianças que receberam voluntariamente mais de 2,5 vezes a dose máxima recomendada de 100 mg/kg/dia, durante vários anos. Os distúrbios neurológicos regrediram progressivamente após descontinuação da deferriprona.

No caso de sobredosagem, é necessária uma apertada supervisão clínica do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Todos os outros produtos terapêuticos, agentes quelantes de ferro, código ATC: V03AC02

Mecanismo de ação

A substância ativa é a deferriprona (3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4-ona), um ligando bidentado que liga o ferro numa proporção molar de 3:1.

Efeitos farmacodinâmicos

Os estudos clínicos demonstraram que a Ferriprox é eficaz na promoção da excreção de ferro e que uma dose total de 75 mg/kg por dia pode prevenir a progressão da acumulação de ferro avaliada pela ferritina sérica, em doentes com talassemia dependente de transfusões. Dados da literatura publicada sobre estudos de equilíbrio de ferro em doentes com talassemia major mostram que o uso de Ferriprox simultaneamente com deferoxamina (coadministração de ambos os agentes quelantes durante o mesmo dia, de forma simultânea ou sequencial, por exemplo, Ferriprox durante o dia e deferoxamina durante a noite), promove maior excreção de ferro do que qualquer um dos medicamentos em exclusivo. As doses de Ferriprox nesses estudos variaram entre 50 e 100 mg/kg/dia e as doses de deferoxamina entre 40 e 60 mg/kg/dia. Contudo, a terapêutica quelante pode não proteger contra a lesão de órgãos induzida pelo ferro.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados estudos de eficácia clínica com comprimidos revestidos por película de 500 mg.

Os estudos clínicos LA16-0102, LA-01 e LA08-9701 compararam a eficácia do Ferriprox com a da deferoxamina no controlo da ferritina sérica de doentes de talassemia dependentes de transfusões. O Ferriprox e a deferoxamina tiveram desempenho equivalente na promoção de uma estabilização nítida ou redução da saturação de ferro no organismo, apesar da administração contínua de ferro por transfusão a esses doentes (sem diferença na proporção dos doentes com evolução negativa da ferritina entre os dois grupos de tratamento por análise de regressão - $p > 0,05$).

Foi também utilizado método imagiológico por ressonância magnética (IRMN), T2*, para determinar quantitativamente a saturação miocárdica de ferro. O excesso de ferro causa a perda do sinal de IRMN T2*, que depende da sua concentração, pelo que o aumento miocárdica de ferro reduz os valores de T2* da IRMN miocárdica. Valores de T2* de IRMN miocárdica inferiores a 20 ms denotam excesso de ferro no coração. A elevação de T2* da IRMN durante o tratamento indica que o ferro está a ser removido do coração. Foi comprovada uma correlação positiva entre os valores de T2* da IRMN e a função cardíaca (avaliada por fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)).

O estudo clínico LA16-0102 comparou a eficácia do Ferriprox com o da deferoxamina na redução da sobrecarga cardíaca em ferro e no melhoramento da função cardíaca (avaliada por FEVE) em doentes de talassemia dependentes de transfusões. Foram escolhidos aleatoriamente sessenta e um doentes com sobrecarga cardíaca de ferro, anteriormente tratados com deferoxamina, para continuarem com a deferoxamina (dose média de 43 mg/kg/dia - N=31) ou mudarem para o Ferriprox (dose média de 92 mg/kg/dia - N=29). Ao longo do prazo de duração do estudo clínico, de 12 meses, o Ferriprox foi superior à deferoxamina na diminuição da concentração cardíaca de ferro. Houve uma melhoria da T2* cardíaca de mais de 3 ms nos doentes tratados com Ferriprox, em comparação com uma alteração de cerca de 1 ms para os doentes tratados com deferoxamina. Ao mesmo tempo, a FEVE melhorou em relação aos valores de partida em $3,07 \pm 3,58$ unidades absolutas (%) no grupo do Ferriprox, contra $0,32 \pm 3,38$ unidades absolutas (%) no grupo da deferoxamina (diferença entre os grupos - $p=0,003$).

O estudo clínico LA12-9907 comparou as taxas de sobrevivência, de incidência e de progressão de doença cardíaca em 129 doentes com talassemia grave (homozigótica) tratados ao longo de pelo menos 4 anos com Ferriprox (N=54) ou deferoxamina (N=75). Os parâmetros de avaliação cardíacos foram avaliados mediante ecocardiograma, eletrocardiograma, a classificação da New York Heart Association e morte resultante de doença cardíaca. Não houve diferenças significativas na percentagem de doentes portadores de disfunção cardíaca na primeira avaliação (13% para o Ferriprox vs. 16% para a deferoxamina). Entre os doentes com disfunção cardíaca na primeira avaliação, nenhum dos tratados com deferriprona agravou o seu estado, contra quatro (33%) dos tratados com

deferoxamina ($p=0,245$). Foram diagnosticadas novas disfunções cardíacas em 13 (20,6%) dos doentes tratados com deferoxamina e em 2 (4,3%) dos tratados com Ferriprox que não apresentavam doença cardíaca na primeira avaliação ($p=0,013$). Em geral, houve menos doentes tratados com Ferriprox do que com deferoxamina a apresentarem agravamento das disfunções cardíacas entre a primeira e a última avaliação (4% vs. 20% - $p=0,007$).

Os dados das publicações existentes são compatíveis com os resultados dos estudos promovidos pela empresa, demonstrando menor ocorrência de doença cardíaca e/ou melhor taxa de sobrevivência dos doentes tratados com Ferriprox relativamente aos tratados com deferoxamina.

Um estudo duplo-cego aleatório controlado por placebo avaliou o efeito da terapia simultânea com Ferriprox e deferoxamina em doentes com talassemia major que tinham recebido anteriormente monoterapia de quelação padrão com deferoxamina subcutânea e tinham cargas cardíacas de ferro leves a moderadas (T2 miocárdio* de 8 a 20 ms). Após randomização, 32 doentes receberam deferoxamina (34,9 mg/kg/dia, 5 dias/semana) e Ferriprox (75 mg/kg/dia) e 33 doentes receberam monoterapia de deferoxamina (43,4 mg/kg/dia, 5 dias/semana). Após um ano de terapia de estudo, os doentes em terapia quelante simultâneas tinham suportado uma redução significativamente maior na ferritina sérica (1 574 $\mu\text{g/l}$ a 598 $\mu\text{g/l}$ com a terapia simultânea, contra 1 379 $\mu\text{g/l}$ a 1 146 $\mu\text{g/l}$ que com a monoterapia por deferoxamina, $p<0,001$), uma redução significativamente maior da sobrecarga de ferro miocárdica, avaliada por um aumento no IRMN T2* (11,7 ms a 17,7 ms com a terapia simultânea contra 12,4 ms a 15,7 ms com a monoterapia por deferoxamina, $p=0,02$) e redução significativamente maior na concentração de ferro hepático, também avaliada por um aumento no IRMN T2* (4,9 ms a 10,7 ms com terapia simultânea contra 4,2 ms a 5,0 ms com a monoterapia por deferoxamina, $p<0,001$).

Efetuiu-se o estudo clínico LA37-1111 para avaliar o efeito das doses orais de monoterapêutica (33 mg/kg) e supraterapêutica (50 mg/kg) da deferriprona na duração do intervalo QT cardíaco em indivíduos saudáveis. A diferença máxima entre as médias LS da dose terapêutica e de placebo foi de 3,01 ms (95% UCL unilateral: 5,01 ms), e entre as médias LS da dose supraterapêutica e de placebo foi de 5,23 ms (95% UCL unilateral: 7,19 ms). Concluiu-se que o Ferriprox não produz qualquer prolongamento significativo do intervalo QT.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A deferriprona é rapidamente absorvida a partir da parte superior do trato gastrointestinal. A concentração sérica máxima ocorre 45 a 60 minutos após uma dose única em doentes em jejum. Este período pode prolongar-se para 2 horas em doentes alimentados.

Após uma dose de 25 mg/kg, foram detetadas concentrações séricas mais baixas em doentes alimentados (85 $\mu\text{mol/l}$) do que em jejum (126 $\mu\text{mol/l}$), embora não se tenha verificado qualquer diminuição na quantidade de deferriprona absorvida quando administrada com alimentos.

Biotransformação

A deferriprona é metabolizada predominantemente num conjugado glucoronido. Este metabolito não possui a capacidade de ligação ao ferro devido à inativação do grupo 3-hidroxi da deferriprona. As concentrações séricas máximas do glucoronido ocorrem 2 a 3 horas após a administração da deferriprona.

Eliminação

No Homem, a deferriprona é eliminada principalmente por via renal, sendo 75 a 90% da dose ingerida recuperada na urina nas primeiras 24 horas sob a forma de deferriprona livre, o metabolito glucoronido e o complexo ferro-deferriprona. Verificou-se uma quantidade variável de eliminação fecal. A semivida de eliminação na maioria dos doentes é de 2 a 3 horas.

Compromisso renal

Foi realizado um ensaio clínico, aberto e não aleatório de grupos paralelos para avaliar o efeito do compromisso da função renal sobre a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de uma dose única de 33 mg/kg de Ferriprox comprimidos revestidos por película por via oral. Os participantes foram divididos em 4 grupos com base na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR): voluntários saudáveis (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²), com compromisso renal ligeiro (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²), com compromisso renal moderado (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²), e com compromisso renal grave (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²). A exposição sistémica à deferriprona e ao seu metabolito deferriprona 3-*O*-glicurónico foi avaliada pelos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC.

Independentemente do grau de compromisso renal, a maior parte da dose de Ferriprox foi excretada na urina ao longo das primeiras 24 horas como deferriprona 3-*O*-glicurónico. Não foram observados efeitos significativos devidos ao compromisso renal, após exposição sistémica à deferriprona. A exposição sistémica ao deferriprona 3-*O*-glicurónico inativo aumentou com a diminuição da taxa de filtração glomerular estimada. Com base nos resultados deste estudo, não é necessário qualquer ajuste no regime posológico de Ferriprox em doentes com função renal comprometida. Ignora-se a farmacocinética e a segurança do Ferriprox em doentes com doença renal em fase terminal.

Compromisso hepático

Foi realizado um ensaio clínico, aberto e não aleatório de grupos paralelos para avaliar o efeito do compromisso da função hepática sobre a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de uma dose única de 33 mg/kg de Ferriprox comprimidos revestidos por película por via oral. Os participantes foram divididos em 3 grupos com base na pontuação da classificação Child-Pugh: voluntários saudáveis, com compromisso hepático ligeiro (Classe A: 5 a 6 pontos), e com compromisso hepático moderado (Classe B: 7 a 9 pontos). A exposição sistémica à deferriprona e ao seu metabolito deferriprona 3-*O*-glicurónico foi avaliada pelos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC. As AUCs da deferriprona não diferiram entre os grupos de tratamento, mas a C_{max} foi reduzida em 20% nos participantes com compromisso hepático ligeiro ou moderado em comparação com os voluntários saudáveis. A AUC do deferriprona 3-*O*-glicurónico diminuiu em 10% e a C_{max} em 20% nos participantes com compromisso hepático ligeiro ou moderado em comparação com os voluntários saudáveis. Ocorreu um acontecimento adverso grave de lesão hepática e renal num participante com compromisso hepático moderado. Com base nos resultados deste estudo, não é necessário qualquer ajuste no regime posológico de Ferriprox em doentes com função hepática ligeira ou moderadamente comprometida.

Não foi avaliado o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética da deferriprona e do deferriprona 3-*O*-glicurónico. Ignora-se a farmacocinética e a segurança do Ferriprox em doentes com compromisso hepático grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Realizaram-se estudos não clínicos em diversas espécies de animais incluindo ratinhos, ratos, coelhos, cães e macacos.

Os resultados mais comuns em animais sem sobrecarga de ferro com doses de 100 mg/kg/dia e superiores foram efeitos hematológicos, tais como hipocelularidade na medula óssea, uma redução da contagem de leucócitos, de glóbulos vermelhos e/ou de plaquetas no sangue periférico.

Foram registados casos de atrofia do timo, tecidos linfoides, testículos e hipertrofia das glândulas suprarrenais com doses de 100 mg/kg/dia ou superiores em animais sem sobrecarga de ferro.

Não foram realizados quaisquer estudos de carcinogenicidade com deferriprona em animais. O potencial genotóxico da deferriprona foi avaliado num conjunto de testes *in vitro* e *in vivo*. A deferriprona não apresentou propriedades mutagénicas diretas; no entanto, apresentou características clastogénicas em ensaios *in vitro* e realizados em animais.

A deferriprona demonstrou ser teratogénica e embriotóxica em estudos de reprodução realizados com ratos e coelhos fêmeas grávidas sem carga de ferro em doses tão baixas como 25 mg/kg/dia. Não foram registados quaisquer efeitos na fertilidade ou o desenvolvimento inicial dos embriões em ratos de ambos os sexos sem carga de ferro que receberam deferriprona por via oral em doses de até 75 mg/kg duas vezes ao dia durante 28 dias (machos) ou 2 semanas (fêmeas) anteriormente ao acasalamento e até ao seu termo (machos) ou durante o início da gestação (fêmeas). Nas fêmeas, confirmou-se com todas as doses testadas o efeito sobre o prolongamento do período de fertilidade para confirmar o acasalamento.

Não foram realizados quaisquer estudos pré-natal e pós-natal em animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Celulose microcristalina

Estearato de magnésio

Sílica coloidal anidra

Revestimento

Hipromelose

Macrogol 3350

Dióxido de titânio

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película

Núcleo do comprimido

Metilcelulose 12 a 18 mPas

Crospovidona

Estearato de magnésio

Revestimento

Hipromelose 2910

Hidroxipropilcelulose

Macrogol 8000

Dióxido de titânio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película

5 anos.

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película

4 anos.

Após a abertura, utilizar no prazo de 50 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película

Não conservar acima de 30°C.

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película

Não conservar acima de 30°C.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de Polietileno de Alta Densidade (PEAD) com tampa resistente à abertura por crianças (polipropileno).

Volume da embalagem: 100 comprimidos.

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película

Frasco de Polietileno de Alta Densidade (PEAD) com tampa resistente à abertura por crianças (polipropileno) e desidratante.

Volume da embalagem: 50 comprimidos.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itália

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película

EU/1/99/108/004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de agosto de 1999

Data da última renovação: 21 de setembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ferriprox 100 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 100 mg de deferriprona (deferriprona 25 mg em 250 ml e deferriprona 50 mg em 500 ml).

Excipiente com efeitos conhecidos

Cada ml de solução oral contém 0,4 mg de amarelo-sol (E110).
Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Líquido límpido, cor de laranja avermelhado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A monoterapia por Ferriprox é indicada no tratamento da sobrecarga de ferro em doentes com talassemia major quando a terapêutica quelante em curso é inadequada ou está contraindicada.

Ferriprox em combinação com outro quelante (ver secção 4.4) é indicado em doentes com talassemia major quando a monoterapia com qualquer quelante de ferro é ineficaz, ou quando a prevenção ou tratamento das consequências potencialmente fatais da sobrecarga de ferro (principalmente sobrecarga cardíaca) justifica correção rápida ou intensiva (ver secção 4.2).

4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica com deferriprona deve ser iniciada e mantida por um médico experiente no tratamento de doentes com talassemia.

Posologia

O deferriprona é normalmente ministrado como 25 mg/kg de massa corporal, oralmente, três vezes por dia para uma dosagem diária de 75 mg/kg de massa corporal. A dose por quilograma de massa corporal deverá ser calculada para os 2,5 ml mais próximos. Consulte na tabela abaixo as doses recomendadas por massa corporal por cada 10 kg de peso.

Para obter uma dose de cerca de 75 mg/kg/dia, utilize o volume de solução oral sugerido na seguinte tabela para a massa corporal do doente. Apresentam-se massas corporais indicativas por cada 10 kg de peso.

Tabela 1: Tabela de dosagem para Ferriprox 100 mg/ml - solução oral

Peso corporal (kg)	Dose Diária Total (mg)	Dose (mg/três vezes/dia)	ml de solução oral (três vezes/dia)
20	1_500	500	5,0
30	2_250	750	7,5
40	3_000	1 000	10,0
50	3_750	1 250	12,5
60	4_500	1 500	15,0
70	5_250	1 750	17,5
80	6_000	2 000	20,0
90	6_750	2 250	22,5

Não se recomendam doses totais diárias superiores a 100 mg/kg de peso corporal, devido ao potencial aumento de riscos de reações adversas (ver secções 4.4, 4.8, e 4.9).

Ajustamento de dosagem

Os efeitos do Ferriprox na redução do ferro corporal são diretamente influenciados pela dose e pelo nível de sobrecarga em ferro. Após o início da terapia com Ferriprox, recomenda-se o controlo das concentrações de ferritina sérica ou de outros indicadores de saturação em ferro a intervalos de dois a três meses, para se avaliar a eficácia a longo prazo do regime de quelação no controlo dos níveis corporais de ferro. Devem ser efetuados ajustes individualizados da dose em função da resposta do doente e dos objetivos terapêuticos (manutenção ou redução da saturação corporal de ferro). Deve ser analisada a interrupção da terapia com deferriprona caso a ferritina sérica desça abaixo dos 500 µg/l.

Ajustamento de dose quando usado com outros quelantes de ferro

Em doentes para quem a monoterapia é inadequada, Ferriprox pode ser utilizado com deferoxamina na dose padrão (75 mg/kg/dia), mas não deve exceder 100 mg/kg/dia.

Em caso de insuficiência cardíaca induzida por ferro, deve ser adicionado à terapia com deferoxamina o Ferriprox a 75-100 mg/kg/dia. Devem ser consultadas as informações de produto da deferoxamina.

O uso simultâneo de quelantes de ferro não é recomendado em doentes cujos níveis séricos de ferritina estejam abaixo de 500 µg/l, devido ao risco de excesso de eliminação do ferro.

Compromisso renal

Não é recomendado qualquer ajustamento posológico em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (ver secção 5.2). Desconhece-se qual a farmacocinética e o perfil de segurança do Ferriprox em doentes com doença renal em fase terminal.

Compromisso hepático

Não é recomendado qualquer ajustamento posológico em doentes com função hepática ligeira ou moderadamente comprometida (ver secção 5.2). Desconhece-se qual a farmacocinética e o perfil de segurança do Ferriprox em doentes com compromisso hepático grave.

População pediátrica

Os dados sobre o uso de deferriprona em crianças com idades entre os 6 e os 10 anos, são limitados e não existem nenhuns sobre o uso de deferriprona em crianças com menos de 6 anos de idade.

Modo de administração

Via oral.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes indicados na secção 6.1.
- História de episódios recorrentes de neutropenia.
- Antecedentes de agranulocitose.
- Gravidez (ver secção 4.6).
- Amamentação (ver secção 4.6).
- Devido ao desconhecimento do mecanismo da neutropenia induzida pelo deferriprona, os doentes não devem tomar medicamentos que se saibam estarem associados à neutropenia ou que possam provocar agranulocitose (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Neutropenia/Agranulocitose

A deferriprona tem demonstrado causar neutropenia, incluindo agranulocitose (ver secção 4.8 “Descrição de reações adversas selecionadas”). A contagem absoluta de neutrófilos do doente (ANC) deve ser monitorizada semanalmente durante o primeiro ano da terapia. Para doentes que não tenham interrompido o Ferriprox durante o primeiro ano da terapia devido a qualquer diminuição do número de neutrófilos, a frequência da monitorização ANC pode ser alargada ao período da transfusão sanguínea do doente (a cada 2-4 semanas) após um ano de terapia com deferriprona.

A mudança da monitorização ANC semanal para a monitorização no momento das consultas para transfusões após 12 meses de terapia com Ferriprox, deve ser estudada para cada doente individualmente, de acordo com a avaliação do médico relativamente ao grau de conhecimento por parte do doente das medidas de minimização do risco requeridas durante a terapia (ver secção 4.4 abaixo).

Nos estudos clínicos, a monitorização semanal da contagem de neutrófilos foi eficaz para a identificação de casos de neutropenia e agranulocitose. A agranulocitose e a neutropenia resolvem-se geralmente com a descontinuação do Ferriprox, mas foram relatados casos fatais de agranulocitose. Se durante a terapia com deferriprona o doente desenvolver uma infeção, o tratamento deve ser imediatamente interrompido e efetuar-se sem demora uma contagem ANC. A contagem de neutrófilos deve passar a ser monitorizada com maior frequência.

Os doentes devem ser aconselhados a informar imediatamente o médico sobre quaisquer sintomas indicadores de infeção, (tais como febre, dores de garganta e sintomas do tipo gripal). Interromper imediatamente a toma da deferriprona se o doente tiver sintomas de infeção.

O tratamento que se sugere nos casos de neutropenia está descrito a seguir. Recomenda-se que seja estabelecido um protocolo de tratamento como este antes de iniciar a terapêutica com deferriprona em qualquer doente.

O tratamento com deferriprona não deve ser iniciado se o doente tiver uma neutropenia. O risco de agranulocitose e neutropenia é mais elevado se a linha de base da ANC for inferior a $1,5 \times 10^9/l$.

Para episódios de neutropenia ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ e $> 0,5 \times 10^9/l$):

Transmita ao doente para interromper de imediato o deferriprona e qualquer outra medicação com potencial para provocarem neutropenia. O doente deve ser aconselhado a limitar o contacto com outros indivíduos para reduzir o risco de infeção. Obter um hemograma completo com contagem de leucócitos, corrigido quanto à presença de células nucleadas de glóbulos vermelhos, uma contagem de neutrófilos e uma contagem de plaquetas imediatamente após diagnosticar o caso e, depois, repetir diariamente. Recomenda-se que a seguir à recuperação da neutropenia, sejam obtidos, semanalmente, um hemograma completo, contagem de leucócitos, neutrófilos e de plaquetas durante três semanas consecutivas para assegurar que o doente recuperou totalmente. Caso haja indício de desenvolvimento

de infecção simultaneamente com a neutropenia, devem instituir-se os procedimentos de diagnóstico e culturas adequadas, assim como, um regime terapêutico apropriado.

Para agranulocitose ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$):

Seguir as diretrizes acima descritas e iniciar terapêutica adequada, tal como o fator estimulante de colónias de granulócitos, no mesmo dia em que o caso for identificado e diariamente até à resolução da situação. Assegurar o isolamento de proteção e, se clinicamente indicado, internar o doente no hospital.

Informação sobre a reexposição ao medicamento, é limitada. Por este motivo, em caso de neutropenia, não se recomenda a repetição do tratamento. Em caso de agranulocitose, está contraindicada uma reexposição.

Carcinogenicidade/mutagenicidade

Considerando os resultados de genotoxicidade, não se pode excluir um potencial carcinogénico relativo à deferriprona (ver secção 5.3).

Concentração de zinco (Zn^{2+}) plasmático

Recomenda-se a monitorização do Zn^{2+} plasmático, assim como a administração de suplemento em caso de deficiência.

Doentes positivos para o vírus de imunodeficiência humana (VIH) e outros imunocomprometidos

Não existem dados sobre o uso de deferriprona em doentes VIH positivos nem em outros doentes imunocomprometidos. Dado que a deferriprona pode ser associada a neutropenia e agranulocitose, não se deve iniciar a terapêutica em doentes imunocomprometidos sem que os potenciais benefícios superem os potenciais riscos.

Compromisso renal ou hepático e fibrose hepática

Não existem dados disponíveis sobre a utilização da deferriprona em doentes com doença renal em fase terminal ou com compromisso hepático grave (ver secção 5.2). Aconselha-se precaução em doentes com doença renal em fase terminal ou disfunção hepática grave. Nestes doentes, as funções hepática e renal devem ser monitorizadas durante a terapia com deferriprona. No caso de se verificar um aumento persistente da ALT (alanina aminotransferase) sérica, deve ponderar-se a interrupção da terapêutica com deferriprona.

Nos doentes com talassemia existe uma associação entre fibrose hepática e sobrecarga de ferro e/ou hepatite C. Deve ter-se um cuidado especial para assegurar que a quelação de ferro em doentes com hepatite C é a ideal. Nestes doentes, recomenda-se a monitorização cuidadosa da histologia hepática.

Alteração da cor da urina

Os doentes deverão ser informados de que a urina pode apresentar uma cor castanha avermelhada devido à excreção do complexo ferro-deferriprona.

Distúrbios neurológicos

Foram observados distúrbios neurológicos em crianças tratadas com 2,5 vezes a dose recomendada durante vários anos, mas também foram observados com doses padrão de deferriprona. Recordar-se a quem prescreve o medicamento que a utilização de doses superiores a 100 mg/kg/dia não é recomendada. O uso da deferriprona deve ser descontinuado se forem observados distúrbios neurológicos (ver secções 4.8 e 4.9).

Uso combinado com outros quelantes de ferro

O uso de terapia combinada deve ser considerado caso a caso. A resposta à terapia deve ser avaliada periodicamente, e a ocorrência de eventos adversos monitorizada de perto. Têm sido comunicados óbitos e situações de risco de vida (causadas por agranulocitose) com deferriprona em combinação com deferoxamina. A terapia de combinação com a deferoxamina não é recomendada quando a monoterapia com qualquer outro quelante for adequada, ou quando a ferritina sérica descer abaixo de 500 µg/l. Estão disponíveis dados limitados sobre o uso combinado de Ferriprox e deferasirox, e deve haver cuidado ao ponderar o uso de tal combinação.

Excipientes

O Ferriprox solução oral contém o agente colorante amarelo-sol (E110) que poderá provocar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Devido ao desconhecimento do mecanismo da neutropenia induzida pelo deferriprona, os doentes não devem tomar medicamentos que se saibam estarem associados à neutropenia ou que possam provocar agranulocitose (ver secção 4.3).

Tendo em conta que a deferriprona se liga aos catiões metálicos, existe a possibilidade de interações entre a mesma e medicamentos dependentes do catião trivalente, tais como antiácidos à base de alumínio. Por consequência, não se recomenda a ingestão simultânea de antiácidos à base de alumínio e de deferriprona.

A segurança do uso simultâneo de deferriprona e vitamina C não foi formalmente estudada. Com base no relato da interação adversa que pode ocorrer entre a deferoxamina e a vitamina C, deve ter-se cuidado durante a administração simultânea de deferriprona e vitamina C.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção masculina e feminina

Devido ao potencial genotóxico da deferriprona (ver secção 5.3), recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes e que evitem engravidar enquanto estiverem a ser tratadas com Ferriprox e durante 6 meses a seguir à conclusão do tratamento.

Recomenda-se aos homens a utilização de métodos contraceptivos eficazes e a não conceberem filhos enquanto estiverem a receber Ferriprox e durante 3 meses a seguir à conclusão do tratamento.

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de deferriprona em mulheres grávidas é insuficiente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3): Desconhece-se o potencial risco para os humanos.

As mulheres grávidas devem ser aconselhadas a interromper imediatamente a toma de deferriprona (ver secção 4.3).

Amamentação

Desconhece-se se a deferriprona é excretada no leite humano. Não foram efetuados estudos reprodutivos pré e pós-natais em animais. A deferriprona não deve ser utilizada por mães que amamentem. Caso seja inevitável o tratamento, a amamentação deve ser interrompida (ver secção 4.3).

Fertilidade

Não foram relatados quaisquer efeitos na fertilidade ou o desenvolvimento inicial dos embriões em estudos realizados em animais (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Sumário do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes notificadas durante a terapia com deferriprona nos estudos clínicos foram náuseas, vômitos, dor abdominal e cromatúria, que foram verificados em mais de 10% dos doentes. A reação adversa mais grave notificada nos estudos clínicos com deferriprona foi agranulocitose, definida como uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/l$, que ocorreu em cerca de 1% dos doentes. Verificaram-se episódios menos graves de neutropenia em aproximadamente 5% dos doentes.

Tabela de reações adversas

Frequência das reações adversas: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2: Lista de reações adversas

Classes de sistemas de órgãos	Muito frequentes ($\geq 1/10$)	Frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$)	Frequência desconhecida
Doenças do sangue e do sistema linfático		Neutropenia Agranulocitose	
Doenças do sistema imunitário			Reações de hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição		Aumento do apetite	
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia	
Doenças gastrointestinais	Náuseas Dores abdominais Vômitos	Diarreia	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			Erupções cutâneas, Urticária
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Artralgia	
Doenças renais e urinárias	Cromatúria		
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento das enzimas hepáticas	

Descrição de reações adversas selecionadas

O efeito indesejável mais grave relatado em estudos clínicos com deferriprona é a agranulocitose (neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/l$), com uma incidência de 1,1% (0,6 casos por 100 doentes anos de tratamento) (ver secção 4.4). Dados de estudos clínicos compilados em doentes com sobrecarga sistémica de ferro mostraram que 63% dos episódios de agranulocitose ocorreram nos primeiros seis meses do tratamento, 74% no primeiro ano e 26% após o primeiro ano de terapia. O tempo médio para o

surgimento do primeiro episódio de agranulocitose foi de 190 dias (entre 22 dias-17,6 anos) e a duração média foi de 10 dias em estudos clínicos. Foi observado desfecho fatal em 8,3% dos episódios de agranulocitose relatados de estudos clínicos e experiências pós-comercialização.

A incidência observada da forma menos grave de neutropenia (neutrófilos $< 1,5 \times 10^9/l$) é de 4,9% (2,5 casos por 100 anos-doente). Esta taxa deve ser tida em consideração no contexto da incidência elevada subjacente de neutropenia em doentes com talassemia, em particular naqueles com hipersplenismo.

Foram notificados episódios de diarreia, na maioria, ligeiros e transitórios em doentes tratados com deferriprona. Os efeitos gastrointestinais são mais frequentes no início da terapêutica e na maioria dos doentes resolvem-se num período de algumas semanas sem interrupção do tratamento. Em alguns doentes pode ser benéfico reduzir a dose de deferriprona e, depois, voltar a aumentá-la gradualmente até atingir a dose inicial. Foram também relatados casos de artropatias em doentes tratados com deferriprona, que variavam de dor ligeira, numa ou mais articulações, a artrite grave com efusão e incapacidade significativa. As artropatias ligeiras são normalmente transitórias.

Foi detetado aumento dos níveis séricos de enzimas hepáticas em alguns doentes tratados com deferriprona. Na maioria destes doentes, este aumento foi assintomático e transitório, tendo retomado os valores iniciais sem interrupção ou diminuição da dose de deferriprona (ver secção 4.4).

Alguns doentes sofreram uma progressão da fibrose associada a um aumento da sobrecarga de ferro ou a hepatite C.

Têm sido associados baixos níveis plasmáticos de zinco à deferriprona, numa minoria de doentes. Os níveis normalizaram com suplemento de zinco oral.

Foram observados distúrbios neurológicos (tais como sintomas cerebelares, diplopia, nistagmo lateral, atraso psicomotor, movimentos das mãos e hipotonia axial) em crianças que receberam voluntariamente mais de 2,5 vezes a dose máxima recomendada de 100 mg/kg/dia, durante vários anos. Episódios de hipotonia, instabilidade, incapacidade de marcha e hipertonia com incapacidade de movimentação dos membros, têm sido relatados em crianças com doses padrão de deferriprona no cenário pós-comercialização. Os sintomas neurológicos regrediram progressivamente após a descontinuação da deferriprona (ver secções 4.4 e 4.9).

O perfil de segurança da terapia de combinação (deferriprona e deferoxamina) observado em estudos clínicos, nas experiências pós-comercialização ou na literatura publicada, foi consistente com o caracterizado para a monoterapia.

Dados da base de dados conjunta de segurança dos estudos clínicos (1 343 doentes/ano de exposição à monoterapia Ferriprox e 244 doentes/ano de exposição ao Ferriprox e deferoxamina) mostram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) na incidência de reações adversas com base nas classes de sistemas de órgãos para "Cardiopatias", "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos" e "Doenças renais e urinárias". A incidência de "Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos" e "Doenças renais e urinárias" foram inferiores durante a terapia de combinação relativamente à monoterapia, enquanto a incidência de "Cardiopatias" foi superior durante a terapia de combinação face à monoterapia. A maior taxa de "Cardiopatias" comunicada durante a terapia de combinação relativamente à monoterapia deveu-se possivelmente à maior incidência de distúrbios cardíacos pré-existentes em doentes que receberam terapia de combinação. A monitorização cuidadosa de eventos cardíacos em doentes em terapia de combinação justifica-se (ver secção 4.4).

A incidência de reações adversas, detetadas em 18 crianças e 97 adultos tratados com terapia combinada, não foi significativamente diferente entre os dois grupos de idades, exceto na incidência de artropatias (11,1% nas crianças contra nenhuma em adultos, $p=0,02$). A avaliação da taxa de reações por 100 doentes/ano de exposição demonstrou que apenas a taxa de diarreia foi significativamente maior em crianças (11,1) do que em adultos (2,0, $p=0,01$).

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram referidos quaisquer casos de sobredosagem aguda. Contudo, foram observados distúrbios neurológicos (tais como sintomas cerebelares, diplopia, nistagmo lateral, atraso psicomotor, movimentos das mãos e hipotonia axial) em crianças que receberam voluntariamente mais de 2,5 vezes a dose máxima recomendada de 100 mg/kg/dia, durante vários anos. Os distúrbios neurológicos regrediram progressivamente após descontinuação da deferriprona.

No caso de sobredosagem, é necessária uma apertada supervisão clínica do doente.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Todos os outros produtos terapêuticos, agentes quelantes de ferro, código ATC: V03AC02

Mecanismo de ação

A substância ativa é a deferriprona (3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4-ona), um ligando bidentado que liga o ferro numa proporção molar de 3:1.

Efeitos farmacodinâmicos

Os estudos clínicos demonstraram que a Ferriprox é eficaz na promoção da excreção de ferro e que uma dose total de 75 mg/kg por dia pode prevenir a progressão da acumulação de ferro avaliada pela ferritina sérica, em doentes com talassemia dependente de transfusões. Dados da literatura publicada sobre estudos de equilíbrio de ferro em doentes com talassemia major mostram que o uso de Ferriprox simultaneamente com deferoxamina (coadministração de ambos os agentes quelantes durante o mesmo dia, de forma simultânea ou sequencial, por exemplo, Ferriprox durante o dia e deferoxamina durante a noite), promove maior excreção de ferro do que qualquer um dos medicamentos em exclusivo. As doses de Ferriprox nesses estudos variaram entre 50 e 100 mg/kg/dia e as doses de deferoxamina entre 40 e 60 mg/kg/dia. Contudo, a terapêutica quelante pode não proteger contra a lesão de órgãos induzida pelo ferro.

Eficácia e segurança clínicas

Foram realizados estudos de eficácia clínica com comprimidos revestidos por película de 500 mg.

Os estudos clínicos LA16-0102, LA-01 e LA08-9701 compararam a eficácia do Ferriprox com a da deferoxamina no controlo da ferritina sérica de doentes de talassemia dependentes de transfusões. O Ferriprox e a deferoxamina tiveram desempenho equivalente na promoção de uma estabilização nítida ou redução da saturação de ferro no organismo, apesar da administração contínua de ferro por transfusão a esses doentes (sem diferença na proporção dos doentes com evolução negativa da ferritina entre os dois grupos de tratamento por análise de regressão - $p > 0,05$).

Foi também utilizado método imagiológico por ressonância magnética (IRMN), T2*, para determinar quantitativamente a saturação miocárdica de ferro. O excesso de ferro causa a perda do sinal de IRMN T2*, que depende da sua concentração, pelo que o aumento miocárdica de ferro reduz os valores de T2* da IRMN miocárdica. Valores de T2* de IRMN miocárdica inferiores a 20 ms denotam excesso de ferro no coração. A elevação de T2* da IRMN durante o tratamento indica que o ferro está a ser removido do coração. Foi comprovada uma correlação positiva entre os valores de T2* da IRMN e a função cardíaca (avaliada por fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE)).

O estudo clínico LA16-0102 comparou a eficácia do Ferriprox com o da deferoxamina na redução da sobrecarga cardíaca em ferro e no melhoramento da função cardíaca (avaliada por FEVE) em doentes de talassemia dependentes de transfusões. Foram escolhidos aleatoriamente sessenta e um doentes com sobrecarga cardíaca de ferro, anteriormente tratados com deferoxamina, para continuarem com a deferoxamina (dose média de 43 mg/kg/dia - N=31) ou mudarem para o Ferriprox (dose média de 92 mg/kg/dia - N=29). Ao longo do prazo de duração do estudo clínico, de 12 meses, o Ferriprox foi superior à deferoxamina na diminuição da concentração cardíaca de ferro. Houve uma melhoria da T2* cardíaca de mais de 3 ms nos doentes tratados com Ferriprox, em comparação com uma alteração de cerca de 1 ms para os doentes tratados com deferoxamina. Ao mesmo tempo, a FEVE melhorou em relação aos valores de partida em $3,07 \pm 3,58$ unidades absolutas (%) no grupo do Ferriprox, contra $0,32 \pm 3,38$ unidades absolutas (%) no grupo da deferoxamina (diferença entre os grupos - $p=0,003$).

O estudo clínico LA12-9907 comparou as taxas de sobrevivência, de incidência e de progressão de doença cardíaca em 129 doentes com talassemia grave (homozigótica) tratados ao longo de pelo menos 4 anos com Ferriprox (N=54) ou deferoxamina (N=75). Os parâmetros de avaliação cardíacos foram avaliados mediante ecocardiograma, eletrocardiograma, a classificação da New York Heart Association e morte resultante de doença cardíaca. Não houve diferenças significativas na percentagem de doentes portadores de disfunção cardíaca na primeira avaliação (13% para o Ferriprox vs. 16% para a deferoxamina). Entre os doentes com disfunção cardíaca na primeira avaliação, nenhum dos tratados com Ferriprox agravou o seu estado, contra quatro (33%) dos tratados com deferoxamina ($p=0,245$). Foram diagnosticadas novas disfunções cardíacas em 13 (20,6%) dos doentes tratados com deferoxamina e em 2 (4,3%) dos tratados com Ferriprox que não apresentavam doença cardíaca na primeira avaliação ($p=0,013$). Em geral, houve menos doentes tratados com Ferriprox do que com deferoxamina a apresentarem agravamento das disfunções cardíacas entre a primeira e a última avaliação (4% vs. 20% - $p=0,007$).

Os dados das publicações existentes são compatíveis com os resultados dos estudos promovidos pela empresa, demonstrando menor ocorrência de doença cardíaca e/ou melhor taxa de sobrevivência dos doentes tratados com Ferriprox relativamente aos tratados com deferoxamina.

Um estudo duplo-cego aleatório controlado por placebo avaliou o efeito da terapia simultânea com Ferriprox e deferoxamina em doentes com talassemia major que tinham recebido anteriormente monoterapia de quelação padrão com deferoxamina subcutânea e tinham cargas cardíacas de ferro leves a moderadas (T2 miocárdio* de 8 a 20 ms). Após randomização, 32 doentes receberam deferoxamina (34,9 mg/kg/dia, 5 dias/semana) e Ferriprox (75 mg/kg/dia) e 33 doentes receberam monoterapia de deferoxamina (43,4 mg/kg/dia, 5 dias/semana). Após um ano de terapia de estudo, os doentes em terapia quelante simultâneas tinham suportado uma redução significativamente maior na ferritina sérica (1 574 μ g/l a 598 μ g/l com a terapia simultânea, contra 1 379 μ g/l a 1 146 μ g/l que com a monoterapia por deferoxamina, $p<0,001$), uma redução significativamente maior da sobrecarga de ferro miocárdica, avaliada por um aumento no IRMN T2* (11,7 ms a 17,7 ms com a terapia simultânea contra 12,4 ms a 15,7 ms com a monoterapia por deferoxamina, $p=0,02$) e redução significativamente maior na concentração de ferro hepático, também avaliada por um aumento no IRMN T2* (4,9 ms a 10,7 ms com terapia simultânea contra 4,2 ms a 5,0 ms com a monoterapia por deferoxamina, $p<0,001$).

Efetou-se o estudo clínico LA37-1111 para avaliar o efeito das doses orais de monoterapêutica (33 mg/kg) e supraterapêutica (50 mg/kg) da deferriprona na duração do intervalo QT cardíaco em indivíduos saudáveis. A diferença máxima entre as médias LS da dose terapêutica e de placebo foi de 3,01 ms (95% UCL unilateral: 5,01 ms), e entre as médias LS da dose supraterapêutica e de placebo

foi de 5,23 ms (95% UCL unilateral: 7,19 ms). Concluiu-se que o Ferriprox não produz qualquer prolongamento significativo do intervalo QT.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A deferriprona é rapidamente absorvida a partir da parte superior do trato gastrointestinal. A concentração sérica máxima ocorre 45 a 60 minutos após uma dose única em doentes em jejum. Este período pode prolongar-se para 2 horas em doentes alimentados.

Após uma dose de 25 mg/kg, foram detetadas concentrações séricas mais baixas em doentes alimentados (85 $\mu\text{mol/l}$) do que em jejum (126 $\mu\text{mol/l}$), embora não se tenha verificado qualquer diminuição na quantidade de deferriprona absorvida quando administrada com alimentos.

Biotransformação

A deferriprona é metabolizada predominantemente num conjugado glucoronido. Este metabolito não possui a capacidade de ligação ao ferro devido à inativação do grupo 3-hidroxi da deferriprona. As concentrações séricas máximas do glucoronido ocorrem 2 a 3 horas após a administração da deferriprona.

Eliminação

No Homem, a deferriprona é eliminada principalmente por via renal, sendo 75 a 90% da dose ingerida recuperada na urina nas primeiras 24 horas sob a forma de deferriprona livre, o metabolito glucoronido e o complexo ferro-deferriprona. Verificou-se uma quantidade variável de eliminação fecal. A semivida de eliminação na maioria dos doentes é de 2 a 3 horas.

Compromisso renal

Foi realizado um ensaio clínico, aberto e não aleatório de grupos paralelos para avaliar o efeito do compromisso da função renal sobre a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de uma dose única de 33 mg/kg de Ferriprox comprimidos revestidos por película por via oral. Os participantes foram divididos em 4 grupos com base na taxa de filtração glomerular estimada (eGFR): voluntários saudáveis (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²), com compromisso renal ligeiro (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²), com compromisso renal moderado (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²), e com compromisso renal grave (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²). A exposição sistémica à deferriprona e ao seu metabolito deferriprona 3-O-glicurónio foi avaliada pelos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC.

Independentemente do grau de compromisso renal, a maior parte da dose de Ferriprox foi excretada na urina ao longo das primeiras 24 horas como deferriprona 3-O-glicurónico. Não foram observados efeitos significativos devidos ao compromisso renal, após exposição sistémica à deferriprona. A exposição sistémica ao deferriprona 3-O-glicurónico inativo aumentou com a diminuição da taxa de filtração glomerular estimada. Com base nos resultados deste estudo, não é necessário qualquer ajuste no regime posológico de Ferriprox em doentes com função renal comprometida. Ignora-se a farmacocinética e a segurança do Ferriprox em doentes com doença renal em fase terminal.

Compromisso hepático

Foi realizado um ensaio clínico, aberto e não aleatório de grupos paralelos para avaliar o efeito do compromisso da função hepática sobre a segurança, tolerabilidade e farmacocinética de uma dose única de 33 mg/kg de Ferriprox comprimidos revestidos por película por via oral. Os participantes foram divididos em 3 grupos com base na pontuação da classificação Child-Pugh: voluntários saudáveis, com compromisso hepático ligeiro (Classe A: 5 a 6 pontos), e com compromisso hepático moderado (Classe B: 7 a 9 pontos). A exposição sistémica à deferriprona e ao seu metabolito deferriprona 3-O-glicurónico foi avaliada pelos parâmetros farmacocinéticos C_{max} e AUC. As AUCs

da deferriprona não diferiram entre os grupos de tratamento, mas a C_{max} foi reduzida em 20% nos participantes com compromisso hepático ligeiro ou moderado em comparação com os voluntários saudáveis. A AUC do deferriprona 3-*O*-glicurónico diminuiu em 10% e a C_{max} em 20% nos participantes com compromisso hepático ligeiro ou moderado em comparação com os voluntários saudáveis. Ocorreu um acontecimento adverso grave de lesão hepática e renal num participante com compromisso hepático moderado. Com base nos resultados deste estudo, não é necessário qualquer ajuste no regime posológico de Ferriprox em doentes com função hepática ligeira ou moderadamente comprometida.

Não foi avaliado o efeito do compromisso hepático grave na farmacocinética da deferriprona e do deferriprona 3-*O*-glicurónico. Ignora-se a farmacocinética e a segurança do Ferriprox em doentes com compromisso hepático grave.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Realizaram-se estudos não clínicos em diversas espécies de animais incluindo ratinhos, ratos, coelhos, cães e macacos.

Os resultados mais comuns em animais sem sobrecarga de ferro com doses de 100 mg/kg/dia e superiores foram efeitos hematológicos, tais como hipocelularidade na medula óssea, uma redução da contagem de leucócitos, de glóbulos vermelhos e/ou de plaquetas no sangue periférico.

Foram registados casos de atrofia do timo, tecidos linfoides, testículos e hipertrofia das glândulas suprarrenais com doses de 100 mg/kg/dia ou superiores em animais sem sobrecarga de ferro.

Não foram realizados quaisquer estudos de carcinogenicidade com deferriprona em animais. O potencial genotóxico da deferriprona foi avaliado num conjunto de testes *in vitro* e *in vivo*. A deferriprona não apresentou propriedades mutagénicas diretas; no entanto, apresentou características clastogénicas em ensaios *in vitro* e realizados em animais.

A deferriprona demonstrou ser teratogénica e embriotóxica em estudos de reprodução realizados com ratos e coelhos fêmeas grávidas sem carga de ferro em doses tão baixas como 25 mg/kg/dia. Não foram registados quaisquer efeitos na fertilidade ou o desenvolvimento inicial dos embriões em ratos de ambos os sexos sem carga de ferro que receberam deferriprona por via oral em doses de até 75 mg/kg duas vezes ao dia durante 28 dias (machos) ou 2 semanas (fêmeas) anteriormente ao acasalamento e até ao seu termo (machos) ou durante o início da gestação (fêmeas). Nas fêmeas, confirmou-se com todas as doses testadas o efeito sobre o prolongamento do período de fertilidade para confirmar o acasalamento.

Não foram realizados quaisquer estudos pré-natal e pós-natal em animais.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Água purificada
Hidroxietilcelulose
Glicerol (E422)
Ácido clorídrico concentrado (para ajustamento do pH)
Sabor Artificial a Cereja
Óleo de Menta
Corante amarelo-sol (E110)
Sucralose (E955)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após a abertura, utilizar no prazo de 35 dias.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos em polietileno tereftalato (PET) de cor âmbar com tampa resistente à abertura por crianças (polipropileno) e uma chávena de medida graduada (polipropileno).

Cada embalagem contém um frasco de 250 ml ou 500 ml de solução oral.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itália

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de agosto de 1999
Data da última renovação: 21 de setembro de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Eurofins PROXY Laboratories B.V.
Archimedesweg 25
2333 CM Leiden
Países Baixos

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve fornecer um cartão para o doente com cada embalagem, cujo texto deve constar do Anexo IIIA. O cartão para o doente deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Aumentar a consciencialização do doente para a importância da monitorização regular da contagem de neutrófilos durante o tratamento com deferriprona;
- Aumentar a consciencialização do doente para o significado de quaisquer sintomas de infeção enquanto toma deferriprona;
- Consciencializar as mulheres em idade fértil a não engravidarem, porque a deferriprona pode afetar gravemente o feto.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 500 MG

FRASCO DE 100 COMPRIMIDOS

CAIXA DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película
deferriprona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 mg de deferriprona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CARTÃO DO DOENTE no interior

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itália

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/108/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ferriprox 500 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 500 MG

FRASCO DE 100 COMPRIMIDOS

RÓTULO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película
deferriprona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 500 mg de deferriprona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi (logótipo)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/108/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**FRASCOS DE 250 ML E 500 ML DE SOLUÇÃO ORAL****CAIXA DE CARTÃO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ferriprox 100 mg/ml solução oral
deferriprona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 100 mg de deferriprona (25 g de deferriprona em 250 ml).
Cada ml de solução oral contém 100 mg de deferriprona (50 g de deferriprona em 500 ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém corante amarelo-sol (E110). Consulte o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral

250 ml

500 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CARTÃO DO DOENTE no interior

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 35 dias.

Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itália

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ferriprox 100 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**FRASCOS DE 250 ML E 500 ML DE SOLUÇÃO ORAL****RÓTULO****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Ferriprox 100 mg/ml solução oral
deferriprona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml de solução oral contém 100 mg de deferriprona (25 g de deferriprona em 250 ml).
Cada ml de solução oral contém 100 mg de deferriprona (50 g de deferriprona em 500 ml).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém corante amarelo-sol (E110). Consulte o folheto para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução oral

250 ml
500 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 35 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi (logótipo)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 1 000 MG

FRASCO DE 50 COMPRIMIDOS

CAIXA DE CARTÃO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película
deferriprona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 1 000 mg de deferriprona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

50 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

CARTÃO DO DOENTE no interior

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 50 dias.

Data de abertura: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi Farmaceutici S.p.A.
Via Palermo 26/A
43122 Parma
Itália

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/108/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ferriprox 1000 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA DE 1 000 MG

FRASCO DE 50 COMPRIMIDOS

RÓTULO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película
deferriprona

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 1 000 mg de deferriprona.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido revestido por película

50 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 50 dias.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 30°C.
Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Chiesi (logótipo)

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/99/108/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

CARTÃO DO DOENTE

<p>((Contracapa))</p> <p>GRAVIDEZ, FERTILIDADE E AMAMENTAÇÃO</p> <p>Não tome Ferriprox se está grávida, a tentar engravidar ou a amamentar. Ferriprox poderá prejudicar gravemente o bebé. Se está grávida ou a amamentar durante o tratamento com Ferriprox, consulte o seu médico e procure assistência médica imediatamente.</p> <p>Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem um contraceptivo eficaz durante o tratamento com Ferriprox e durante 6 meses após a última dose. Recomenda-se que os homens utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 3 meses após a última dose. Fale com o seu médico sobre qual será o melhor método para si.</p> <p style="text-align: right;">4</p>	<p>((Capa))</p> <p>CARTÃO DO DOENTE</p> <p>Informações de segurança importantes para os doentes que tomam Ferriprox (deferriprona)</p> <p>Médico assistente: _____</p> <p>Tel. _____</p> <p style="text-align: right;">1</p>
<p>((Interior 1))</p> <p>MONITORIZAÇÃO DA SUA CONTAGEM DE GLÓBULOS BRANCOS COM FERRIPROX</p> <p>Existe uma pequena probabilidade de desenvolver agranulocitose (contagem de glóbulos brancos muito baixa) enquanto estiver a tomar o Ferriprox, o que poderá conduzir a uma infeção grave. Embora a agranulocitose afete apenas 1 a 2 utilizadores em cada 100, é importante que faça regularmente análises ao sangue.</p> <p style="text-align: right;">2</p>	<p>((Interior 2))</p> <p>Certifique-se que:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Durante o primeiro ano de tratamento com Ferriprox monitorize o seu sangue semanalmente, e depois, de acordo com as recomendações do seu médico.2. Se observar qualquer sintoma indiciador de infeção como febre, dores de garganta ou sintomas do tipo gripal, procure imediatamente assistência médica. A contagem dos seus glóbulos brancos deve ser verificada no prazo de 24 horas de forma a detetar uma possível agranulocitose. <p style="text-align: right;">3</p>

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informações para o utilizador

Ferriprox 500 mg comprimidos revestidos por película deferriprona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- Em anexo a este folheto está um cartão de alerta para o doente. Deve destacar, preencher e ler o cartão de alerta para o doente atentamente, e deve mantê-lo sempre consigo. Apresente este cartão de alerta para o doente ao seu médico se apresentar sintomas indiciadores de infeção, tais como febre, dores de garganta ou sintomas do tipo gripal.

O que contém este folheto

1. O que é Ferriprox e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ferriprox
3. Como tomar Ferriprox
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ferriprox
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ferriprox e para que é utilizado

O Ferriprox contém como substância ativa a deferriprona. Ferriprox é um quelante do ferro, um tipo de medicamento que remove o excesso de ferro do organismo.

Ferriprox é usado para tratar a sobrecarga de ferro causada por frequentes transfusões de sangue em doentes com talassemia major, quando a atual terapia quelante é contraindicada ou inadequada.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ferriprox

Não tome Ferriprox

- se tem alergia à deferriprona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- caso possua historial de episódios repetidos de neutropenia (número baixo de glóbulos brancos (neutrófilos) no sangue).
- caso possua historial de agranulocitose (número muito baixo de glóbulos brancos (neutrófilos) no sangue).
- caso esteja atualmente a tomar medicamentos que se saiba causarem neutropenia ou agranulocitose (ver a secção “Outros medicamentos e Ferriprox”).
- caso esteja grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções

- o efeito indesejável mais grave que pode ocorrer ao tomar Ferriprox é uma diminuição acentuada dos glóbulos brancos (neutrófilos). Esta afeção, conhecida por neutropenia grave ou agranulocitose, ocorreu em 1 a 2 em cada 100 pessoas que tomaram Ferriprox durante os ensaios clínicos. O facto de os glóbulos brancos ajudarem a combater as infeções faz com que a redução de neutrófilos o/a possa colocar em risco de sofrer infeções graves e potencialmente fatais. Para controlar a neutropenia, o seu médico pedir-lhe-á que efetue regularmente uma

análise de sangue (para verificar a contagem de glóbulos brancos), com frequência semanal, durante o seu tratamento com Ferriprox. É muito importante que as faça sempre. Por favor consulte o cartão de alerta para o doente em anexo à caixa de cartão. Se observar qualquer sintoma indiciador de infeção como febre, dores de garganta ou sintomas do tipo gripal, procure imediatamente assistência médica. A contagem dos seus glóbulos brancos deve ser verificada no prazo de 24 horas de forma a detetar uma possível agranulocitose.

- se for positivo para o vírus de imunodeficiência humana (VIH) ou se a sua função hepática ou renal estiver gravemente comprometida, o seu médico pode recomendar análises adicionais.

O seu médico pedir-lhe-á também que faça análises para controlar a carga de ferro no organismo. Além disso, poderá também pedir-lhe que seja submetido a biópsias hepáticas.

Outros medicamentos e Ferriprox

Não tome medicamentos que se saiba causarem neutropenia ou agranulocitose (ver a secção “Não tome Ferriprox”). Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Não tome antiácidos à base de alumínio enquanto estiver a tomar o Ferriprox.

Por favor consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar vitamina C com Ferriprox.

Gravidez e amamentação

Ferriprox pode ser prejudicial para os bebés por nascer quando é utilizado por mulheres grávidas. Ferriprox não pode ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. Se está grávida ou se engravidar durante o tratamento com Ferriprox, procure assistência médica imediatamente.

Recomenda-se que todos os doentes, do sexo masculino e feminino, tomem precauções especiais durante a atividade sexual, caso exista qualquer possibilidade de ocorrência de gravidez. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Ferriprox e durante 6 meses após a última dose. Recomenda-se que os homens utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 3 meses após a última dose. Isto deve ser discutido com o seu médico.

Não tome o Ferriprox se estiver a amamentar. Consulte o cartão de alerta para o doente anexado à caixa de cartão.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não relevante.

3. Como tomar o Ferriprox

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A quantidade de Ferriprox que irá tomar depende do seu peso. A dose habitual é de 25 mg/kg, 3 vezes por dia, para uma dose diária total de 75 mg/kg. A dose diária total não deve exceder os 100 mg/kg. Tome a sua primeira dose de manhã. Tome a segunda dose ao meio-dia. Tome a sua terceira dose à noite. Ferriprox pode ser ingerido com ou sem alimentos; contudo, poderá ser mais fácil recordar-se de tomar o Ferriprox se o tomar na hora das refeições.

Se tomar mais Ferriprox do que deveria

Não existem relatos de sobredosagem aguda com Ferriprox. No caso de ingestão acidental de uma dose superior à prescrita, deve contactar o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Ferriprox

Ferriprox será mais eficaz se não se esquecer de tomar nenhuma dose. No caso de se esquecer de uma dose, tome-a logo que se lembrar e tome a dose seguinte na hora normalmente programada. No caso

de se esquecer de tomar mais do que uma dose, não tome uma dose a dobrar para compensar as doses que se esqueceu de tomar, continue apenas com o seu esquema normal. Não mude a sua dose diária sem falar primeiro com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O efeito indesejável mais grave do Ferriprox é uma contagem muito baixa dos glóbulos brancos (neutrófilos). Esta doença, conhecida como agranulocitose ou neutropenia grave, ocorreu em 1 a 2 em cada 100 pessoas que tomaram Ferriprox em estudos clínicos. Uma contagem baixa dos glóbulos brancos pode estar associada a uma infeção grave e potencialmente fatal. Comunique imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de infeção como: febre, dores de garganta ou sintomas semelhantes aos da gripe.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor abdominal;
- náuseas;
- vômitos;
- descoloração avermelhada/castanha da urina.

Se tiver náuseas ou vômitos, tomar o Ferriprox com alguma comida poderá ajudar. A descoloração da urina é um efeito indesejável muito frequente e é inofensivo.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 a 10 pessoas em cada 100):

- diminuição dos glóbulos brancos (agranulocitose e neutropenia);
- dores de cabeça;
- diarreia;
- aumento das enzimas do fígado;
- fadiga;
- aumento do apetite.

Desconhecido (a frequência não pode ser determinada com os dados disponíveis):

- reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas ou urticária.

Situações de dores ou inchaço nas articulações, desde dor ligeira numa ou mais articulações a incapacidade grave. Na maioria dos casos, a dor desapareceu enquanto os doentes continuaram a tomar Ferriprox.

Foram assinalados distúrbios neurológicos (tais como tremores, distúrbios da marcha, visão dupla, contrações musculares involuntárias, problemas de coordenação motora) em crianças a quem foi voluntariamente prescrito mais do dobro da dose máxima recomendada de 100 mg/kg/dia durante vários anos, que também foram observados em crianças com doses padrão de deferriprona. As crianças recuperaram destes sintomas após a interrupção da toma de Ferriprox.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ferriprox

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ferriprox

A substância ativa é a deferriprona. Cada comprimido de 500 mg contém 500 mg de deferriprona.

Os outros componentes são:

núcleo do comprimido: celulose microcristalina, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra.

revestimento: hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

Qual o aspeto de Ferriprox e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película, branco a esbranquiçado, em forma de cápsula, com “APO” linha de divisão “500” num lado, sendo liso no outro. O comprimido mede 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm e apresenta uma ranhura. O comprimido pode ser dividido em metades iguais. Ferriprox é acondicionado em frascos de 100 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itália

Fabricante:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 934948000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Malta

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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

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

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informações para o utilizador

Ferriprox 100 mg/ml solução oral deferriprona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- Em anexo a este folheto está um cartão de alerta para o doente. Deve destacar, preencher e ler o cartão de alerta para o doente atentamente, e deve mantê-lo sempre consigo. Apresente este cartão de alerta para o doente ao seu médico se apresentar sintomas indiciadores de infeção, tais como febre, dores de garganta ou sintomas do tipo gripal.

O que contém este folheto

1. O que é Ferriprox e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ferriprox
3. Como tomar Ferriprox
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ferriprox
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ferriprox e para que é utilizado

O Ferriprox contém como substância ativa a deferriprona. Ferriprox é um quelante do ferro, um tipo de medicamento que remove o excesso de ferro do organismo.

Ferriprox é usado para tratar a sobrecarga de ferro causada por frequentes transfusões de sangue em doentes com talassemia major, quando a atual terapia quelante é contraindicada ou inadequada.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ferriprox

Não tome Ferriprox

- se tem alergia à deferriprona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- caso possua historial de episódios repetidos de neutropenia (número baixo de glóbulos brancos (neutrófilos) no sangue).
- caso possua historial de agranulocitose (número muito baixo de glóbulos brancos (neutrófilos) no sangue).
- caso esteja atualmente a tomar medicamentos que se saiba causarem neutropenia ou agranulocitose (ver a secção “Outros medicamentos e Ferriprox”).
- caso esteja grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções

- o efeito indesejável mais grave que pode ocorrer ao tomar Ferriprox é uma diminuição acentuada dos glóbulos brancos (neutrófilos). Esta afeção, conhecida por neutropenia grave ou agranulocitose, ocorreu em 1 a 2 em cada 100 pessoas que tomaram Ferriprox durante os ensaios clínicos. O facto de os glóbulos brancos ajudarem a combater as infeções faz com que a redução de neutrófilos o/a possa colocar em risco de sofrer infeções graves e potencialmente fatais. Para controlar a neutropenia, o seu médico pedir-lhe-á que efetue regularmente uma

análise de sangue (para verificar a contagem de glóbulos brancos), com frequência semanal, durante o seu tratamento com Ferriprox. É muito importante que as faça sempre. Por favor consulte o cartão de alerta para o doente em anexo à caixa de cartão. Se observar qualquer sintoma indiciador de infeção como febre, dores de garganta ou sintomas do tipo gripal, procure imediatamente assistência médica. A contagem dos seus glóbulos brancos deve ser verificada no prazo de 24 horas de forma a detetar uma possível agranulocitose.

- se for positivo para o vírus de imunodeficiência humana (VIH) ou se a sua função hepática ou renal estiver gravemente comprometida, o seu médico pode recomendar análises adicionais.

O seu médico pedir-lhe-á também que faça análises para controlar a carga de ferro no organismo. Além disso, poderá também pedir-lhe que seja submetido a biópsias hepáticas.

Outros medicamentos e Ferriprox

Não tome medicamentos que se saiba causarem neutropenia ou agranulocitose (ver a secção “Não tome Ferriprox”). Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Não tome antiácidos à base de alumínio enquanto estiver a tomar o Ferriprox.

Por favor consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar vitamina C com Ferriprox.

Gravidez e amamentação

Ferriprox pode ser prejudicial para os bebés por nascer quando é utilizado por mulheres grávidas. Ferriprox não pode ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. Se está grávida ou se engravidar durante o tratamento com Ferriprox, procure assistência médica imediatamente.

Recomenda-se que todos os doentes, do sexo masculino e feminino, tomem precauções especiais durante a atividade sexual, caso exista qualquer possibilidade de ocorrência de gravidez. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Ferriprox e durante 6 meses após a última dose. Recomenda-se que os homens utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 3 meses após a última dose. Isto deve ser discutido com o seu médico.

Não tome o Ferriprox se estiver a amamentar. Consulte o cartão de alerta para o doente anexado à caixa de cartão.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não relevante.

Ferriprox solução oral contém corante amarelo-sol (E110)

O corante amarelo-sol (E110) é um agente que pode causar reações alérgicas.

3. Como tomar o Ferriprox

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A quantidade de Ferriprox que irá tomar depende do seu peso. A dose habitual é de 25 mg/kg, 3 vezes por dia, para uma dose diária total de 75 mg/kg. A dose diária total não deve exceder os 100 mg/kg. Tome a sua primeira dose de manhã. Tome a segunda dose ao meio-dia. Tome a sua terceira dose à noite. Ferriprox pode ser ingerido com ou sem alimentos; contudo, poderá ser mais fácil recordar-se de tomar o Ferriprox se o tomar na hora das refeições.

Se tomar mais Ferriprox do que deveria

Não existem relatos de sobredosagem aguda com Ferriprox. No caso de ingestão acidental de uma dose superior à prescrita, deve contactar o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Ferriprox

Ferriprox será mais eficaz se não se esquecer de tomar nenhuma dose. No caso de se esquecer de uma dose, tome-a logo que se lembrar e tome a dose seguinte na hora normalmente programada. No caso de se esquecer de tomar mais do que uma dose, não tome uma dose a dobrar para compensar as doses que se esqueceu de tomar, continue apenas com o seu esquema normal. Não mude a sua dose diária sem falar primeiro com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O efeito indesejável mais grave do Ferriprox é uma contagem muito baixa dos glóbulos brancos (neutrófilos). Esta doença, conhecida como agranulocitose ou neutropenia grave, ocorreu em 1 a 2 em cada 100 pessoas que tomaram Ferriprox em estudos clínicos. Uma contagem baixa dos glóbulos brancos pode estar associada a uma infeção grave e potencialmente fatal. Comunique imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de infeção como: febre, dores de garganta ou sintomas semelhantes aos da gripe.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor abdominal;
- náuseas;
- vómitos;
- descoloração avermelhada/castanha da urina.

Se tiver náuseas ou vómitos, tomar o Ferriprox com alguma comida poderá ajudar. A descoloração da urina é um efeito indesejável muito comum e é inofensivo.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 a 10 pessoas em cada 100):

- diminuição dos glóbulos brancos (agranulocitose e neutropenia);
- dores de cabeça;
- diarreia;
- aumento das enzimas do fígado;
- fadiga;
- aumento do apetite.

Desconhecido (a frequência não pode ser determinada com os dados disponíveis):

- reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas ou urticária.

Situações de dores ou inchaço nas articulações, desde dor ligeira numa ou mais articulações a incapacidade grave. Na maioria dos casos, a dor desapareceu enquanto os doentes continuaram a tomar Ferriprox.

Foram assinalados distúrbios neurológicos (tais como tremores, distúrbios da marcha, visão dupla, contrações musculares involuntárias, problemas de coordenação motora) em crianças a quem foi voluntariamente prescrito mais do dobro da dose máxima recomendada de 100 mg/kg/dia durante vários anos, que também foram observados em crianças com doses padrão de deferriprona. As crianças recuperaram destes sintomas após a interrupção da toma de Ferriprox.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ferriprox

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize o medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado,

Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 35 dias. Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ferriprox

A substância ativa é a deferriprona. Cada ml de solução oral contém 100 mg de deferriprona.

Os outros componentes são: água purificada; hidroxietilcelulose; glicerol (E422); ácido clorídrico concentrado (para ajustamento do pH); sabor artificial cereja; óleo de menta; corante amarelo-sol (E110); sucralose (E955). Ver secção 2 “Ferriprox solução oral contém corante amarelo-sol (E110)”.

Qual o aspeto de Ferriprox e conteúdo da embalagem

Líquido límpido, cor de laranja avermelhado. Ferriprox apresenta-se em frascos de 250 ml ou 500 ml.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itália

Fabricante:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 934948000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Malta

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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

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

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informações para o utilizador

Ferriprox 1 000 mg comprimidos revestidos por película deferriprona

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- Em anexo a este folheto está um cartão de alerta para o doente. Deve destacar, preencher e ler o cartão de alerta para o doente atentamente, e deve mantê-lo sempre consigo. Apresente este cartão de alerta para o doente ao seu médico se apresentar sintomas indiciadores de infeção, tais como febre, dores de garganta ou sintomas do tipo gripal.

O que contém este folheto

1. O que é Ferriprox e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ferriprox
3. Como tomar Ferriprox
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Ferriprox
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ferriprox e para que é utilizado

O Ferriprox contém como substância ativa a deferriprona. Ferriprox é um quelante do ferro, um tipo de medicamento que remove o excesso de ferro do organismo.

Ferriprox é usado para tratar a sobrecarga de ferro causada por frequentes transfusões de sangue em doentes com talassemia major, quando a atual terapia quelante é contraindicada ou inadequada.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ferriprox

Não tome Ferriprox

- se tem alergia à deferriprona ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- caso possua historial de episódios repetidos de neutropenia (número baixo de glóbulos brancos (neutrófilos) no sangue).
- caso possua historial de agranulocitose (número muito baixo de glóbulos brancos (neutrófilos) no sangue).
- caso esteja atualmente a tomar medicamentos que se saiba causarem neutropenia ou agranulocitose (ver a secção “Outros medicamentos e Ferriprox”).
- caso esteja grávida ou a amamentar.

Advertências e precauções

- o efeito indesejável mais grave que pode ocorrer ao tomar Ferriprox é uma diminuição acentuada dos glóbulos brancos (neutrófilos). Esta afeção, conhecida por neutropenia grave ou agranulocitose, ocorreu em 1 a 2 em cada 100 pessoas que tomaram Ferriprox durante os ensaios clínicos. O facto de os glóbulos brancos ajudarem a combater as infeções faz com que a redução de neutrófilos o/a possa colocar em risco de sofrer infeções graves e potencialmente fatais. Para controlar a neutropenia, o seu médico pedir-lhe-á que efetue regularmente uma

análise de sangue (para verificar a contagem de glóbulos brancos), com frequência semanal, durante o seu tratamento com Ferriprox. É muito importante que as faça sempre. Por favor consulte o cartão de alerta para o doente em anexo à caixa de cartão. Se observar qualquer sintoma indiciador de infeção como febre, dores de garganta ou sintomas do tipo gripal, procure imediatamente assistência médica. A contagem dos seus glóbulos brancos deve ser verificada no prazo de 24 horas de forma a detetar uma possível agranulocitose.

- se for positivo para o vírus de imunodeficiência humana (VIH) ou se a sua função hepática ou renal estiver gravemente comprometida, o seu médico pode recomendar análises adicionais.

O seu médico pedir-lhe-á também que faça análises para controlar a carga de ferro no organismo. Além disso, poderá também pedir-lhe que seja submetido a biópsias hepáticas.

Outros medicamentos e Ferriprox

Não tome medicamentos que se saiba causarem neutropenia ou agranulocitose (ver a secção “Não tome Ferriprox”). Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Não tome antiácidos à base de alumínio enquanto estiver a tomar o Ferriprox.

Por favor consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar vitamina C com Ferriprox.

Gravidez e amamentação

Ferriprox pode ser prejudicial para os bebés por nascer quando é utilizado por mulheres grávidas. Ferriprox não pode ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. Se está grávida ou se engravidar durante o tratamento com Ferriprox, procure assistência médica imediatamente.

Recomenda-se que todos os doentes, do sexo masculino e feminino, tomem precauções especiais durante a atividade sexual, caso exista qualquer possibilidade de ocorrência de gravidez. Recomenda-se que as mulheres com potencial para engravidar utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Ferriprox e durante 6 meses após a última dose. Recomenda-se que os homens utilizem métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante 3 meses após a última dose. Isto deve ser discutido com o seu médico.

Não tome o Ferriprox se estiver a amamentar. Consulte o cartão de alerta para o doente anexado à caixa de cartão.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não relevante.

3. Como tomar o Ferriprox

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. A quantidade de Ferriprox que irá tomar depende do seu peso. A dose habitual é de 25 mg/kg, 3 vezes por dia, para uma dose diária total de 75 mg/kg. A dose diária total não deve exceder os 100 mg/kg. Tome a sua primeira dose de manhã. Tome a segunda dose ao meio-dia. Tome a sua terceira dose à noite. Ferriprox pode ser ingerido com ou sem alimentos; contudo, poderá ser mais fácil recordar-se de tomar o Ferriprox se o tomar na hora das refeições.

Se tomar mais Ferriprox do que deveria

Não existem relatos de sobredosagem aguda com Ferriprox. No caso de ingestão acidental de uma dose superior à prescrita, deve contactar o seu médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Ferriprox

Ferriprox será mais eficaz se não se esquecer de tomar nenhuma dose. No caso de se esquecer de uma dose, tome-a logo que se lembrar e tome a dose seguinte na hora normalmente programada. No caso

de se esquecer de tomar mais do que uma dose, não tome uma dose a dobrar para compensar as doses que se esqueceu de tomar, continue apenas com o seu esquema normal. Não mude a sua dose diária sem falar primeiro com o seu médico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

O efeito indesejável mais grave do Ferriprox é uma contagem muito baixa dos glóbulos brancos (neutrófilos). Esta doença, conhecida como agranulocitose ou neutropenia grave, ocorreu em 1 a 2 em cada 100 pessoas que tomaram Ferriprox em estudos clínicos. Uma contagem baixa dos glóbulos brancos pode estar associada a uma infeção grave e potencialmente fatal. Comunique imediatamente ao seu médico quaisquer sintomas de infeção como: febre, dores de garganta ou sintomas semelhantes aos da gripe.

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas):

- dor abdominal;
- náuseas;
- vômitos;
- descoloração avermelhada/castanha da urina.

Se tiver náuseas ou vômitos, tomar o Ferriprox com alguma comida poderá ajudar. A descoloração da urina é um efeito indesejável muito comum e é inofensivo.

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar 1 a 10 pessoas em cada 100):

- diminuição dos glóbulos brancos (agranulocitose e neutropenia);
- dores de cabeça;
- diarreia;
- aumento das enzimas do fígado;
- fadiga;
- aumento do apetite.

Desconhecido (a frequência não pode ser determinada com os dados disponíveis):

- reações alérgicas, incluindo erupções cutâneas ou urticária.

Situações de dores ou inchaço nas articulações, desde dor ligeira numa ou mais articulações a incapacidade grave. Na maioria dos casos, a dor desapareceu enquanto os doentes continuaram a tomar Ferriprox.

Foram assinalados distúrbios neurológicos (tais como tremores, distúrbios da marcha, visão dupla, contrações musculares involuntárias, problemas de coordenação motora) em crianças a quem foi voluntariamente prescrito mais do dobro da dose máxima recomendada de 100 mg/kg/dia durante vários anos, que também foram observados em crianças com doses padrão de deferriprona. As crianças recuperaram destes sintomas após a interrupção da toma de Ferriprox.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ferriprox

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo e embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30°C. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade. Após a primeira abertura, utilizar no prazo de 50 dias.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ferriprox

A substância ativa é a deferriprona. Cada comprimido de 1 000 mg contém 1 000 mg de deferriprona.

Os outros componentes são:

núcleo do comprimido: metilcelulose, crospovidona, estearato de magnésio.

revestimento: hipromelose, hidroxipropilcelulose, macrogol, dióxido de titânio.

Qual o aspeto de Ferriprox e conteúdo da embalagem

Comprimido revestido por película, branco a esbranquiçado, em forma de cápsula, com “APO” linha de divisão “1000” num lado, sendo liso no outro. O comprimido mede 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm e apresenta uma ranhura. O comprimido pode ser dividido em metades iguais. Ferriprox é acondicionado em frascos de 50 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itália

Fabricante:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

Chiesi España, S.A.U.
Tel: + 34 934948000

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Malta

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

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.
Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

Chiesi Poland Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 620 1421

Portugal

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

România

Chiesi Romania S.R.L.
Tel: + 40 212023642

Slovenija

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.
Tel: + 386-1-43 00 901

Slovenská republika

Chiesi Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 259300060

Suomi/Finland

Chiesi Pharma AB
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.