

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ferriprox 500 mg comprimate filmate
Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține deferipronă 500 mg.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

Un comprimat filmat conține deferipronă 1000 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

Comprimate cu formă asemănătoare unei capsule, de culoare albă până la aproape albă, inscripționate cu logo „APO” și „500” pe o parte și simple pe cealaltă parte. Comprimatul este secabil. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

Comprimate cu formă asemănătoare unei capsule, de culoare albă până la aproape albă, inscripționate cu logo „APO” și „1000” pe o parte și simple pe cealaltă parte. Comprimatul este secabil. Comprimatul poate fi divizat în două părți egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ferriprox în monoterapie este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier la pacienții cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

Ferriprox în combinație cu un alt chelator (vezi pct. 4.4) este indicat la pacienții cu talasemie majoră atunci când monoterapia cu orice alt chelator de fier este inefficientă, sau atunci când prevenirea sau tratamentul consecințelor potențial letale ale supraîncărcării cu fier (în special supraîncărcarea la nivel cardiac) justifică corectarea rapidă sau intensivă (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu deferipronă trebuie început și menținut de un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu talasemie.

Doze

Deferiprona este de obicei administrată în doze de 25 mg/kg, pe cale orală, de trei ori pe zi pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza per kg trebuie stabilită ținând cont de cea mai apropiată valoare ce se poate obține administrând jumătăți de comprimat. A se vedea tabelele de mai jos pentru dozele recomandate în funcție de greutatea corporală, cu creșterea din 10 kg în 10 kg.

Pentru a obține o doză de 75 mg/kg/zi trebuie utilizat numărul de comprimate indicate în următoarele tabele în funcție de greutatea pacientului. În tabelele următoare sunt enumerate exemple de greutăți corporale cu creșteri de câte 10 kg.

Tabel cu doze pentru Ferriprox 500 mg comprimate filmate

Greutate(kg)	Doza zilnică totală (mg)	Doza (mg, de 3 ori/zi)	Numărul de comprimate (de 3 ori/zi)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

Tabel cu doze pentru Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

Greutate (kg)	Doza zilnică totală (mg)	Numărul de comprimate* de 1000 mg		
		Dimineața	La prânz	Seara
20	1500	0,5	0,5	0,5
30	2250	1,0	0,5	1,0
40	3000	1,0	1,0	1,0
50	3750	1,5	1,0	1,5
60	4500	1,5	1,5	1,5
70	5250	2,0	1,5	2,0
80	6000	2,0	2,0	2,0
90	6750	2,5	2,0	2,5

*numărul de comprimate rotunjit la cea mai apropiată jumătate de comprimat

Nu se recomandă utilizarea unei doze zilnice totale mai mari de 100 mg/kg de greutate corporală, din cauza riscului potențial crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.4, 4.8, și 4.9).

Ajustarea dozei

Efectul Ferriprox de scădere a concentrației de fier din organism este influențat direct de doză și de gradul de supraîncărcare cu fier. După începerea tratamentului cu Ferriprox, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de feritină sau a altor indicatori ai încărcării cu fier din organism o dată la două sau trei luni, pentru a evalua eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu chelatori în controlul încărcării cu fier a organismului. Ajustarea dozelor trebuie adaptată în funcție de răspunsul individual al pacientului și de obiectivele terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier din organism). Întreruperea tratamentului cu deferipronă trebuie luată în considerare dacă feritina serică scade sub 500 µg/l.

Ajustarea dozei la utilizarea cu alți chelatori de fier

La pacienții la care monoterapia este inadecvată, Ferriprox poate fi utilizat cu deferoxamină la doza standard (75 mg/kg/zi), însă nu trebuie să se depășească 100 mg/kg/zi.

În cazul insuficienței cardiace induse de fier, la tratamentul cu deferoxamină se va adăuga Ferriprox 75-100 mg/kg/zi. Se vor consulta informațiile despre medicament pentru deferoxamină.

Utilizarea concomitentă de chelatori de fier nu este recomandată la pacienții a căror feritină serică scade sub 500 µg/l datorită riscului de eliminare excesivă a fierului.

Copii și adolescenți

Datele referitoare la administrarea deferipronei în tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani sunt limitate, iar cele referitoare la tratamentul cu deferiprona a copiilor sub vârsta de 6 ani sunt inexistente.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Istoric de episoade repetate de neutropenie.
- Istoric de agranulocitoză.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).
- Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaște, pacienții nu trebuie să ia medicamente despre care se știe că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neutropenie/Agranulocitoză

S-a demonstrat faptul că deferiprona induce neutropenie, inclusiv agranulocitoză. Trebuie monitorizat în fiecare săptămână numărul de neutrofile al pacientului.

În studiile clinice, monitorizarea săptămânală a numărului de neutrofile s-a dovedit eficientă în identificarea cazurilor de neutropenie și agranulocitoză, și acele episoade s-au remis după întreruperea tratamentului. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu deferipronă, acest tratament trebuie întrerupt, iar numărul de neutrofile trebuie monitorizat mai frecvent. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului orice simptome care indică o infecție, precum febră, dureri faringiene sau simptome asemănătoare celor gripale.

Mai jos este prezentat modul de tratare al cazurilor de neutropenie. Se recomandă ca acest protocol de tratament să fie stabilit înainte de începerea administrării tratamentului cu deferipronă unui pacient.

Tratamentul cu deferipronă nu trebuie inițiat dacă pacientul este neutropenic. Riscul agranulocitozei și neutropeniei este mai mare dacă numărul inițial absolut de neutrofile (NAN) este mai mic decât $1,5 \times 10^9/l$.

În cazul neutropeniei:

Instruiți pacientul să întrerupă imediat administrarea deferipronei și a tuturor celorlalte medicamente cu potențial de inducere a neutropeniei. Pacientul trebuie să fie sfătuit să reducă la maxim contactul cu alte persoane pentru a reduce astfel riscul de infecție. Imediat după diagnosticare efectuați o hemogramă completă, cu o numărătoare a leucocitelor, corectată pentru prezența celulelor roșii nucleate, o numărătoare a neutrofilelor și o numărătoare a trombocitelor, iar apoi repetați aceste analize zilnic. Se recomandă ca în urma recuperării după neutropenie, să se continue efectuarea hemogramei, numărătoare a leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor timp de trei săptămâni

consecutiv pentru a fi siguri de recuperarea totală a pacientului. În cazul în care în același timp cu neutropenia vor apărea și simptome de infecție, trebuie efectuate culturile și procedurile de diagnosticare corespunzătoare și trebuie, de asemenea, instituit un regim terapeutic adecvat.

În cazul instalării neutropeniei și agranulocitozei severe:

Urmați indicațiile de mai sus și administrați un tratament corespunzător, de exemplu factorul stimulator al coloniilor de granulocite, începând din aceeași zi în care este identificată boala; continuați administrarea zilnică, până la ameliorare. Oferiți o izolare de protecție și, în cazul în care este posibil din punct de vedere clinic, internați pacientul în spital.

În ceea ce privește reluarea tratamentului, nu se cunosc decât informații limitate. Din acest motiv, în cazul neutropeniei, nu se recomandă reluarea acestuia. În cazul agranulocitozei, reluarea tratamentului este contraindicată.

Carcinogenitate/Mutagenitate

În ceea ce privește rezultatele de genotoxicitate, nu poate fi exclus un risc carcinogen al deferipronei (vezi pct. 5.3).

Concentrația plasmatică de Zn^{2+}

Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de Zn^{2+} și suplimentarea acesteia în cazul unui deficit.

Persoanele cu virusul HIV și alți pacienți imuno-compromiși

Nu există date privitoare la administrarea deferipronei în cazul pacienților purtători ai virusului HIV sau în cazul altor pacienți imunocompromiși. Dat fiind faptul că deferiprona poate fi asociată cu neutropenia și cu agranulocitoza, pacienții imunocompromiși nu trebuie să înceapă un astfel de tratament în afara cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscurile posibile.

Insuficiență renală sau hepatică și fibroza ficatului

Nu există informații disponibile privind utilizarea deferipronei de către pacienți cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2). Pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă trebuie tratați cu mare atenție. În timpul tratamentului cu deferipronă, în cazul acestor categorii de pacienți trebuie monitorizată funcția renală și cea hepatică. În cazul unei creșteri persistente a valorilor concentrației serice de alanin aminotransferază (ALT), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu deferipronă.

La pacienții cu talasemie, există o asocieră între fibroza ficatului și încărcarea cu fier și/sau hepatita C. Trebuie luate măsuri speciale care să asigure că procesul de chelare a fierului la pacienții cu hepatita C se realizează în condiții optime. În cazul acestor pacienți se recomandă monitorizarea atentă a histologiei ficatului.

Modificări de culoare a urinei

Pacienții trebuie informați asupra faptului că urina lor poate prezenta o modificare a culorii roșiatică/maronie datorită excreției complexului de fier - deferipronă.

Tulburări neurologice

S-au observat tulburări neurologice la copii tratați timp de câțiva ani cu doze de peste 2,5 ori mai mari decât doza recomandată, însă acestea s-au observat și la doze standard de deferipronă. Li se amintește celor care prescriu medicamentul că nu este recomandată utilizarea dozelor mai mari de 100 mg/kg și zi. Utilizarea deferipronei trebuie întreruptă dacă se observă tulburări neurologice (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Utilizarea combinată cu alți chelatori de fier

Utilizarea terapiei combinate trebuie determinată de la caz la caz. Răspunsul la terapie trebuie evaluat periodic, și incidența evenimentelor adverse trebuie monitorizată îndeaproape. Au fost raportate decese și situații potențial letale (cauzate de agranulocitoză) la pacienții tratați cu deferipronă în combinație cu deferoxamină. Terapia combinată cu deferoxamină nu este recomandată atunci când monoterapia cu oricare dintre chelatori este adecvată, sau atunci când feritina serică scade sub

500 µg/l. Datele disponibile referitoare la utilizarea combinată de Ferriprox și deferasirox sunt limitate, și se recomandă prudență atunci când se are în vedere utilizarea unei astfel de combinații.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaște, pacienții nu trebuie să ia medicamente despre care se știe că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.3).

Deoarece deferiprona se leagă de cationii metalici, există posibilitatea de interacțiune între deferipronă și medicamente care conțin cationi trivalenți, cum ar fi antiacidele pe bază de aluminiu. Astfel, nu se recomandă administrarea concomitentă de antiacide pe bază de aluminiu și deferipronă.

Siguranța utilizării concomitente a deferipronei și a vitaminei C nu a fost studiată în mod formal. Pe baza interacțiunii adverse raportate, care poate avea loc între deferoxamină și vitamina C, trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează deferipronă și vitamina C concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea deferipronei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să evite sarcina, datorită proprietăților clastogene și teratogene ale medicamentului. Aceste femei trebuie sfătuite să folosească mijloace contraceptive și să înceteze imediat să ia deferipronă dacă rămân gravide sau intenționează să rămână gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă deferiprona este excretată în laptele matern. Nu au fost efectuate studii prenatale și postnatale asupra funcției de reproducere la animale. Deferiprona nu trebuie utilizată de către mamele care alăptează. În cazul în care tratamentul nu poate fi evitat, alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

La animale nu s-au observat efecte asupra fertilității sau etapelor precoce ale dezvoltării embrionare (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului cu deferipronă în cadrul studiilor clinice au fost greață, vărsături, dureri abdominale și cromaturie, care au fost raportate la mai mult de 10% dintre pacienți. Cea mai gravă reacție adversă raportată în studiile clinice efectuate cu deferipronă a fost agranulocitoza, definită ca un număr absolut de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$, care a apărut la aproximativ 1% dintre pacienți. La aproximativ 5% dintre pacienți au fost raportate episoade mai puțin severe de neutropenie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

APARATE, SISTEME ȘI ORGANE	FOARTE FRECVENTE ($\geq 1/10$)	FRECVENTE ($\geq 1/100$ ȘI $< 1/10$)	FRECVENȚĂ NECUNOSCUTĂ
Tulburări hematologice și limfactice		Neutropenie Agranulocitoză	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Creșterea apetitului alimentar	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	
Tulburări gastro-intestinale	Greață Dureri abdominale Vărsături	Diaree	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralгии	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cromaturie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	
Investigații diagnostice		Creșterea valorilor enzimelor hepatice	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cea mai gravă reacție adversă raportată în studiile clinice cu deferipronă este agranulocitoza (neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$), cu o incidență de 1,1% (0,6 cazuri la 100 de pacienți pe an de tratament) (vezi pct. 4.4). Incidența observată a formei cel mai puțin severe de neutropenie (neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$) este de 4,9% (2,5 cazuri la 100 de pacienți pe an). Această rată trebuie luată în considerare în contextul incidenței ridicate de neutropenie la pacienții suferind de talasemie, în special la cei cu hipersplenism.

S-au raportat episoade de diaree, în cele mai multe cazuri ușoară și de scurtă durată la pacienții tratați cu deferipronă. Reacțiile gastrointestinale sunt mai frecvente la începutul terapiei și la cei mai mulți pacienți acestea se remit în câteva săptămâni fără ca tratamentul să fie întrerupt. La anumiți pacienți se poate dovedi benefică reducerea dozei de deferipronă și apoi creșterea acesteia la doza anterioară. De asemenea, în cazul pacienților tratați cu deferipronă au fost semnalate evenimente de artropatie, care pot varia de la o durere ușoară la una sau mai multe încheieturi la o artrită severă cu efuziune și invaliditate semnificativă. Artropatiile ușoare sunt în general de scurtă durată.

La unii pacienți cărora li s-a administrat deferipronă au fost raportate concentrații plasmatiche crescute ale enzime hepatice. În cazul celor mai mulți dintre acești pacienți, creșterea a fost asimptomatică și de scurtă durată, și a revenit la valorile normale fără întreruperea tratamentului sau micșorarea dozei de deferipronă (vezi pct. 4.4).

Unii pacienți au suferit o dezvoltare a fibrozei, asociată cu o creștere a încărcării cu fier sau cu hepatita C.

Valori scăzute ale concentrației plasmatiche de zinc au fost asociate tratamentului cu deferipronă în cazul unui număr mic de pacienți. Valorile au revenit la normal prin suplimentarea orală de zinc.

S-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mișcări ale mâinilor și hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câțiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg și zi. Au fost raportate episoade de hipotonie, instabilitate, imposibilitatea de a merge, și hipertonie cu imposibilitatea mișcării membrelor la copii tratați cu doze standard de deferipronă în condiții ulterioare punerii pe piață. Tulburările neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea deferipronei (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Profilul de siguranță al terapiei combinate (deferipronă și deferoxamină) observat în cadrul studiilor clinice, în experiența după introducerea pe piață și în literatura publicată a fost compatibil cu cel pentru monoterapie.

Datele din baza de date de siguranță centralizate obținute în cadrul studiilor clinice (1343 ani-pacient de expunere la Ferriprox în monoterapie și 244 ani-pacient de expunere la Ferriprox și deferoxamină) au arătat diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) în ceea ce privește incidența reacțiilor adverse conform clasificării pe aparate, sisteme și organe pentru „Tulburări cardiace”, „Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv” și „Tulburări renale și ale căilor urinare”. Incidențele „Tulburărilor musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv” și ale „Tulburărilor renale și ale căilor urinare” au fost mai mici pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei, în timp ce incidența „Tulburărilor cardiace” a fost mai mare pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei. Rata mai mare a „Tulburărilor cardiace” raportată pe parcursul terapiei combinate față de cea de pe parcursul monoterapiei a fost posibilă datorită incidenței mai mari a tulburărilor cardiace preexistente la pacienții care au primit terapie combinată. Este necesară monitorizarea atentă a evenimentelor cardiace la pacienții tratați cu terapie combinată (vezi pct. 4.4).

Incidențele reacțiilor adverse prezentate de 18 copii și adolescenți, și 97 de adulți tratați cu terapie combinată nu au fost semnificativ diferite între cele două grupe de vârstă, cu excepția incidenței artropatiei (11,1% la copii versus zero la adulți, $p=0,02$). Evaluarea ratei reacțiilor pe 100 ani-pacient de expunere a arătat că numai rata diareei a fost semnificativ mai ridicată la copii și adolescenți (11,1) decât la adulți (2,0, $p=0,01$).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj sever. Cu toate acestea, s-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mișcări ale mâinilor și hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câțiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg și zi. Afecțiunile neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea tratamentului cu deferipronă.

În caz de supradozaj, este necesară supravegherea clinică atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Chelatori de fier, codul ATC: V03AC02

Mecanism de acțiune

Substanța activă este deferiprona (3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4-ona), un ligand bidentat care se leagă de fier la un raport molar de 3:1.

Efecte farmacodinamice

Studiile clinice au demonstrat că Ferriprox favorizează excreția de fier și că o doză de 25 mg/kg administrată de trei ori pe zi poate preveni dezvoltarea acumulării de fier conform evaluărilor bazate pe valoarea feritinei serice, în cazul pacienților suferind de talasemie, dependenți de transfuzii. Datele din literatura publicată referitoare la studiile privind bilanțul fierului la pacienții cu talasemie majoră arată că utilizarea de Ferriprox concomitent cu deferoxamină (co-administrarea ambilor chelatori în aceeași zi, fie simultan, fie secvențial, de exemplu Ferriprox în timpul zilei și deferoxamină în timpul nopții), favorizează o excreție a fierului mai mare decât oricare dintre cele două medicamente administrate individual. Dozele de Ferriprox din aceste studii au variat de la 50 la 100 mg/kg/zi, iar dozele de deferoxamină de la 40 la 60 mg/kg/zi. Totuși, terapia prin chelare nu va proteja în mod necesar împotriva leziunilor organice produse de fier.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile LA16-0102, LA-01 și LA08-9701 au comparat eficacitatea Ferriprox cu cea a deferoxaminei în controlul concentrației plasmatică de feritină la pacienții cu talasemie dependenți de transfuzie. Ferriprox și deferoxamina au fost echivalente în promovarea unei stabilizări nete sau reduceri a încărcării cu fier din organism, în pofida administrării continue de fier prin transfuzie la acești pacienți (nu s-a înregistrat nicio diferență în ceea ce privește procentul de pacienți cu valori ale concentrației plasmatică de feritină în scădere între cele două grupuri de tratament prin analiză regresivă; $p > 0,05$).

De asemenea, a fost utilizată o tehnică de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), T2*, pentru a cuantifica încărcarea cu fier la nivel miocardic. Supraîncărcarea cu fier determină o pierdere de semnal IRM T2* dependentă de concentrație, și astfel, concentrația crescută de fier de la nivel miocardic reduce valorile semnalului IRM T2* la nivel miocardic. Valorile ale semnalului IRM T2* la nivel miocardic mai mici de 20 ms reprezintă o supraîncărcare cu fier la nivelul inimii. Creșterea valorilor semnalului IRM T2* în timpul tratamentului indică faptul că fierul este eliminat de la nivelul inimii. S-a evidențiat o relație directă între valorile semnalului IRM T2* și funcția cardiacă (evaluată prin măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng – FEVS).

Studiul LA16-0102 a comparat eficacitatea Ferriprox cu cea a deferoxaminei în scăderea supraîncărcării cu fier la nivel cardiac și în ameliorarea funcției cardiace (evaluată prin măsurarea FEVS) la pacienții cu talasemie dependenți de transfuzie. Șaizeci și unu de pacienți cu supraîncărcare cu fier la nivel cardiac, tratați anterior cu deferoxamină, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu deferoxamină (doză medie de 43 mg/kg și zi; N=31) sau pentru a schimba tratamentul cu Ferriprox (doză medie de 92 mg/kg și zi, N=29). Pe parcursul celor 12 luni de studiu, Ferriprox a fost superior deferoxaminei în scăderea încărcării cu fier la nivel cardiac. A existat o ameliorare a semnalului T2* la nivel cardiac de peste 3 ms la pacienții tratați cu Ferriprox, în comparație cu o modificare de aproximativ 1 ms la pacienții tratați cu deferoxamină. La același moment în timp, FEVS crescuse față de valoarea de referință cu $3,07 \pm 3,58$ unități absolute (%) la grupul de tratament cu Ferriprox și cu $0,32 \pm 3,38$ unități absolute (%) la grupul de tratament cu deferoxamină (diferență între grupuri; $p=0,003$).

Studiul LA12-9907 a comparat supraviețuirea, incidența bolii cardiace și progresia bolii cardiace la 129 de pacienți cu talasemie majoră tratați timp de minim 4 ani cu Ferriprox (N=54) sau deferoxamină (N=75). Valorile țintă la nivel cardiac au fost evaluate prin ecocardiogramă, electrocardiogramă, clasificarea funcțională a New York Heart Association și deces de cauză cardiacă. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește procentul de pacienți cu disfuncție cardiacă la prima evaluare (13% pentru Ferriprox față de 16% pentru deferoxamină). Dintre pacienții cu disfuncție cardiacă la prima evaluare, niciunul dintre pacienții tratați cu deferipronă nu a prezentat agravarea afecțiunii cardiace, comparativ cu patru cazuri (33%) de agravare la cei tratați cu deferoxamină. S-au înregistrat cazuri nou diagnosticate de disfuncție cardiacă la 13 (20,6%) pacienți tratați cu deferoxamină și la 2 (4,3%) pacienți tratați cu Ferriprox fără simptome de boală cardiacă la prima evaluare ($p=0,013$). În total, mai puțini pacienți tratați cu Ferriprox decât pacienți tratați cu deferoxamină au prezentat o agravare a disfuncției cardiace între prima evaluare și ultima evaluare (4% față de 20%, $p=0,007$).

Datele din literatura de specialitate publicată sunt în concordanță cu rezultatele studiilor Apotex, demonstrând mai puține cazuri de boală cardiacă și/sau o rată de supraviețuire crescută la pacienții tratați cu Ferriprox față de cei tratați cu deferoxamină.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat efectul terapiei concomitente cu Ferriprox și deferoxamină la pacienții cu talasemie majoră, care anterior primiseră monoterapie prin chelare standard cu deferoxamină administrată subcutanat, și care prezentaseră o încărcare cu fier la nivel cardiac ușoară până la moderată (T2* la nivel miocardic între 8 și 20 ms). După randomizare, 32 de pacienți au primit deferoxamină (34,9mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână) și Ferriprox (75 mg/kg/zi), iar 33 de pacienți au primit deferoxamină în monoterapie (43,4 mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână). După un an de terapie a studiului, pacienții tratați cu terapie prin chelare concomitentă au prezentat o reducere semnificativ mai mare a feritinei serice (1574 μ g/l până la 598 μ g/l cu terapie concomitentă versus 1379 μ g/l până la 1146 μ g/l cu deferoxamină în monoterapie, $p < 0,001$), o reducere semnificativ mai mare a supraîncărcării cu fier la nivel miocardic, evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM T2* (11,7 ms până la 17,7 ms cu terapie concomitentă vs. 12,4 ms până la 15,7 ms cu deferoxamină în monoterapie, $p = 0,02$) și o reducere semnificativ mai mare a concentrației de fier la nivelul ficatului, de asemenea evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM T2* (4,9 ms până la 10,7 ms cu terapie concomitentă versus 4,2 ms până la 5,0 ms cu deferoxamină în monoterapie, $p < 0,001$).

Studiul LA37-1111 a fost desfășurat pentru a evalua efectul dozelor orale terapeutice (33 mg/kg) și supraterapeutice (50 mg/kg) unice de deferipronă asupra duratei intervalului QT la subiecții sănătoși. Diferența maximă dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza terapeutică și placebo a fost de 3,01 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 5,01 ms), și cea dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza supraterapeutică și placebo a fost de 5,23 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 7,19 ms). S-a concluzionat că Ferriprox nu determină o prelungire semnificativă a intervalului QT.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Deferiprona este absorbită rapid din porțiunea superioară a tractului gastro-intestinal. Concentrația serică maximă este atinsă după 45-60 minute de la administrarea unei singure doze în condiții de repaus alimentar. Acest timp poate crește până la 2 ore în cazul pacienților care au mâncat înainte de administrare.

În urma administrării unei doze de 25 mg/kg, s-au detectat concentrațiile serice maxime mai mici la pacienții care au mâncat înainte de administrare (85 μ mol/l), față de cei care nu au mâncat (126 μ mol/l), deși cantitatea totală de deferipronă absorbită în cazul pacienților care au mâncat înainte de administrare nu a fost mai scăzută.

Metabolizare

Deferiprona este metabolizată în principal într-un glucuronoconjugat. Acestui metabolit îi lipsește capacitatea de a lega fierul datorită dezactivării grupării 3-hidroxi a deferipronei. Concentrația serică maximă a glucuronoconjugatului se atinge la 2 - 3 ore de la administrarea deferipronei.

Eliminare

La om, deferiprona este eliminată în principal prin intermediul rinichilor; între 75% și 90% din doza ingerată este eliminată prin urină în primele 24 de ore, sub formă de deferipronă liberă, metabolit glucuronoconjugat și complex de fier-deferipronă. S-a raportat de asemenea eliminarea unei cantități variabile prin intermediul fecalelor. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la cei mai mulți pacienți este între 2 și 3 ore.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței renale asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de Ferriprox 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 4 grupuri în funcție de rata de filtrare glomerulară

estimată (eGFR): voluntari sănătoși (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală ușoară (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală moderată (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală severă (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-*O*-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici C_{max} și ASC.

Indiferent de gradul de insuficiență renală, cea mai mare parte a dozei de Ferriprox a fost excretată în urină sub formă de deferipronă 3-*O*-glucuronidă în primele 24 de ore. Nu a fost observat niciun efect semnificativ al insuficienței renale asupra expunerii sistemice la deferipronă. Expunerea sistemică la 3-*O*-glucuronidă inactivă a crescut odată cu scăderea eGFR. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de Ferriprox la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței hepatice asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de Ferriprox 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 3 grupuri pe baza scorului clasificării Child-Pugh: voluntari sănătoși, insuficiență hepatică ușoară (Clasa A: 5 – 6 puncte), și insuficiență hepatică moderată (Clasa B: 7 – 9 puncte). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-*O*-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici C_{max} și ASC. Ariile de sub curbă (ASC) ale deferipronei nu au fost diferite în grupurile de tratament, însă C_{max} a fost cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. ASC pentru deferipronă-3-*O*-glucuronidă a fost cu 10% mai redusă și C_{max} cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. Un eveniment advers grav de afectare renală și hepatică acută a fost observat la un subiect cu insuficiență hepatică moderată. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de Ferriprox la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Influența insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii deferipronei și deferipronei 3-*O*-glucuronidei nu a fost evaluată. Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii non-clinice la diferite specii de animale, inclusiv șoareci, șobolani, iepuri, câini și maimuțe.

Cele mai frecvente rezultate obținute în cazul animalelor care nu prezentau încărcare cu fier și cărora li s-au administrat doze de 100 mg/kg și zi sau mai mari au constat în efecte hematologice, de exemplu hipocelularitatea măduvei osoase, reducerea numărului de leucocite, hematii și/sau numărului de trombocite în circulația periferică.

În cazul dozelor de 100 mg/kg și zi, sau mai mare administrate la animale care nu prezentau încărcare cu fier, s-a raportat atrofia timusului, țesuturilor limfatice, testiculelor și hipertrofia glandelor suprarenale.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu deferipronă la animale. Potențialul genotoxic al deferipronei a fost evaluat prin intermediul unor teste *in vitro* și *in vivo*. Deferiprona nu a prezentat proprietăți mutagenice directe; totuși, a prezentat anumite caracteristici clastogene în cazul testelor *in vitro* și *in vivo* la animale.

Deferiprona a prezentat proprietăți teratogene și embriotoxice în cadrul studiilor asupra funcției de reproducere la șoareci și iepuri gestați care nu prezentau încărcare cu fier, la doze de cel puțin 25 mg/kg și zi. Nu s-au observat efecte asupra fertilității sau etapelor precoce ale dezvoltării embrionare la șobolanii masculi și femele fără supraîncărcare cu fier cărora li s-a administrat oral deferipronă în doze de până la 75 mg/kg de două ori pe zi timp de 28 de zile (masculi) sau 2 săptămâni (femele) înainte de împerechere și până la eliminare (masculi) sau pe durata fazei incipiente a gestației

(femele). La femele, un efect asupra ciclului estral a întârziat timpul până la împerecherea confirmată pentru toate dozele testate.

Nu au fost efectuate studii prenatale și postnatale asupra funcției de reproducere la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

Nucleu

Celuloză microcristalină

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal

Film

Hipromeloză

Macrogol

Dioxid de titan

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

Nucleu

Metilceluloză USP A15LV

Crospovidonă

Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză 2910 USP/EP

Hidroxipropil celuloză

Macrogol

Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

5 ani.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

4 ani.

A se utiliza în 50 zile de la prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra flaconul închis ermetic pentru a fi ferit de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

Flacon din PEID prevăzut cu capac din polipropilenă conceput pentru a nu putea fi deschis de către copii.

Dimensiune pachet de 100 de comprimate.

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

Flacon din PEID prevăzut cu capac din polipropilenă conceput pentru a nu putea fi deschis de către copii și cu săculeț dezumidificator.

Dimensiune pachet de 50 de comprimate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Ferriprox 500 mg comprimate filmate

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate

EU/1/99/108/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 august 1999

Data ultimei reînnoiri: 25 august 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ferriprox 100 mg/ml soluție orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de soluție orală conține deferipronă 100 mg (25 g deferipronă în 250 ml și 50 g deferipronă în 500 ml).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml de soluție orală conține Galben amurg (E110) 0,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție orală.

Lichid limpede, de culoare portocalie-roșie.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ferriprox în monoterapie este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier la pacienții cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

Ferriprox în combinație cu un alt chelator (vezi pct. 4.4) este indicat la pacienții cu talasemie majoră atunci când monoterapia cu orice alt chelator de fier este ineficientă, sau atunci când prevenirea sau tratamentul consecințelor potențial letale ale supraîncărcării cu fier (în special supraîncărcarea la nivel cardiac) justifică corectarea rapidă sau intensivă (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu deferipronă trebuie început și menținut de un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu talasemie.

Doze

Deferiprona este de obicei administrată în doze de 25 mg/kg, pe cale orală, de trei ori pe zi pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza pe kilogram trebuie stabilită ținând cont de cea mai apropiată valoare ce se poate obține administrând un multiplu de 2,5 ml. A se vedea tabelul de mai jos pentru dozele recomandate în funcție de greutatea corporală, cu creștere din 10 kg în 10 kg.

Tabel cu doze

Pentru a obține o doză de 75 mg/kg și zi, utilizați volumul de soluție orală recomandat în tabelul următor, corespunzător greutateii pacientului. Sunt enumerate exemple de greutatea corporale cu creșteri de câte 10 kg.

Greutate (kg)	Doza zilnică totală (mg)	Doza (mg, de 3 ori/zi)	ml de soluție orală (de 3 ori/zi)
20	1500	500	5,0
30	2250	750	7,5
40	3000	1000	10,0
50	3750	1250	12,5
60	4500	1500	15,0
70	5250	1750	17,5
80	6000	2000	20,0
90	6750	2250	22,5

Nu se recomandă utilizarea unei doze zilnice totale mai mari de 100 mg/kg de greutate corporală, din cauza riscului potențial crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.4, 4.8, și 4.9).

Ajustarea dozei

Efectul Ferriprox de scădere a concentrației de fier din organism este influențat direct de doză și de gradul de supraîncărcare cu fier. După începerea tratamentului cu Ferriprox, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică de feritină sau a altor indicatori ai încărcării cu fier din organism o dată la două sau trei luni, pentru a evalua eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu chelatori în controlul încărcării cu fier a organismului. Ajustarea dozelor trebuie adaptată în funcție de răspunsul individual al pacientului și de obiectivele terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier din organism). Întreruperea tratamentului cu deferipronă trebuie luată în considerare dacă feritina serică scade sub 500 µg/l.

Ajustarea dozei la utilizarea cu alți chelatori de fier

La pacienții la care monoterapia este inadecvată, Ferriprox poate fi utilizat cu deferoxamină la doza standard (75 mg/kg/zi), însă nu trebuie să se depășească 100 mg/kg/zi.

În cazul insuficienței cardiace induse de fier, la tratamentul cu deferoxamină se va adăuga Ferriprox 75-100 mg/kg/zi. Se vor consulta informațiile despre medicament pentru deferoxamină.

Utilizarea concomitentă de chelatori de fier nu este recomandată la pacienții a căror feritină serică scade sub 500 µg/l datorită riscului de eliminare excesivă a fierului.

Copii și adolescenți

Datele referitoare la administrarea deferipronei în tratamentul copiilor cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani sunt limitate, iar cele referitoare la tratamentul cu deferiprona a copiilor sub vârsta de 6 ani sunt inexistente.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Istoric de episoade repetate de neutropenie.
- Istoric de agranulocitoză.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).
- Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaște, pacienții nu trebuie să ia medicamente despre care se știe că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neutropenie/Agranulocitoză

S-a demonstrat faptul că deferiprona induce neutropenie, inclusiv agranulocitoză. Trebuie monitorizat în fiecare săptămână numărul de neutrofile al pacientului.

În studiile clinice, monitorizarea săptămânală a numărului de neutrofile s-a dovedit eficientă în identificarea cazurilor de neutropenie și agranulocitoză, și acele episoade s-au remis după întreruperea tratamentului. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu deferipronă, acest tratament trebuie întrerupt, iar numărul de neutrofile trebuie monitorizat mai frecvent. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului orice simptome care indică o infecție, precum febră, dureri faringiene sau simptome asemănătoare celor gripale.

Mai jos este prezentat modul de tratare al cazurilor de neutropenie. Se recomandă ca acest protocol de tratament să fie stabilit înainte de începerea administrării tratamentului cu deferipronă unui pacient.

Tratamentul cu deferipronă nu trebuie inițiat dacă pacientul este neutropenic. Riscul agranulocitozei și neutropeniei este mai mare dacă numărul inițial absolut de neutrofile (NAN) este mai mic decât $1,5 \times 10^9/l$.

În cazul neutropeniei:

Instruiți pacientul să întrerupă imediat administrarea deferipronei și a tuturor celorlalte medicamente cu potențial de inducere a neutropeniei. Pacientul trebuie să fie sfătuit să reducă la maxim contactul cu alte persoane pentru a reduce astfel riscul de infecție. Imediat după diagnosticare efectuați o hemogramă completă, cu o numărătoare a leucocitelor, corectată pentru prezența celulelor roșii nucleate, o numărătoare a neutrofilelor și o numărătoare a trombocitelor, iar apoi repetați aceste analize zilnic. Se recomandă ca în urma recuperării după neutropenie, să se continue efectuarea hemogramei, numărătoare a leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor timp de trei săptămâni consecutiv pentru a fi siguri de recuperarea totală a pacientului. În cazul în care în același timp cu neutropenia vor apărea și simptome de infecție, trebuie efectuate culturile și procedurile de diagnosticare corespunzătoare și trebuie, de asemenea, instituit un regim terapeutic adecvat.

În cazul instalării neutropeniei și agranulocitozei severe:

Urmați indicațiile de mai sus și administrați un tratament corespunzător, de exemplu factorul stimulator al coloniilor de granulocite, începând din aceeași zi în care este identificată boala; continuați administrarea zilnică, până la ameliorare. Oferiți o izolare de protecție și, în cazul în care este posibil din punct de vedere clinic, internați pacientul în spital.

În ceea ce privește reluarea tratamentului, nu se cunosc decât informații limitate. Din acest motiv, în cazul neutropeniei, nu se recomandă reluarea acestuia. În cazul agranulocitozei, reluarea tratamentului este contraindicată.

Carcinogenitate/Mutagenitate

În ceea ce privește rezultatele de genotoxicitate, nu poate fi exclus un risc carcinogen al deferipronei (vezi pct. 5.3).

Concentrația plasmatică de Zn²⁺

Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de Zn²⁺ și suplimentarea acesteia în cazul unui deficit.

Persoanele cu virusul HIV și alți pacienți imuno-compromiși

Nu există date privitoare la administrarea deferipronei în cazul pacienților purtători ai virusului HIV sau în cazul altor pacienți imunocompromiși. Dat fiind faptul că deferiprona poate fi asociată cu neutropenia și cu agranulocitoza, pacienții imunocompromiși nu trebuie să înceapă un astfel de tratament în afara cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscurile posibile.

Insuficiență renală sau hepatică și fibroza ficatului

Nu există informații disponibile privind utilizarea deferipronei de către pacienți cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2). Pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă trebuie tratați cu mare atenție. În timpul tratamentului cu deferipronă, în cazul acestor categorii de pacienți trebuie monitorizată funcția renală și cea hepatică. În cazul unei creșteri persistente a valorilor concentrației serice de alanin aminotransferază (ALT), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu deferipronă.

La pacienții cu talasemie, există o asociere între fibroza ficatului și încărcarea cu fier și/sau hepatita C. Trebuie luate măsuri speciale care să asigure că procesul de chelare a fierului la pacienții cu hepatita C se realizează în condiții optime. În cazul acestor pacienți se recomandă monitorizarea atentă a histologiei ficatului.

Modificări de culoare a urinei

Pacienții trebuie informați asupra faptului că urina lor poate prezenta o modificare a culorii roșiatică/maronie datorită excreției complexului de fier - deferipronă.

Tulburări neurologice

S-au observat tulburări neurologice la copii tratați timp de câțiva ani cu doze de peste 2,5 ori mai mari decât doza recomandată, însă acestea s-au observat și la doze standard de deferipronă. Li se amintește celor care prescriu medicamentul că nu este recomandată utilizarea dozelor mai mari de 100 mg/kg și zi. Utilizarea deferipronei trebuie întreruptă dacă se observă tulburări neurologice (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Utilizarea combinată cu alți chelatori de fier

Utilizarea terapiei combinate trebuie determinată de la caz la caz. Răspunsul la terapie trebuie evaluat periodic, și incidența evenimentelor adverse trebuie monitorizată îndeaproape. Au fost raportate decese și situații potențial letale (cauzate de agranulocitoză) la pacienții tratați cu deferipronă în combinație cu deferoxamină. Terapia combinată cu deferoxamină nu este recomandată atunci când monoterapia cu oricare dintre chelatori este adecvată, sau atunci când feritina serică scade sub 500 μg/l. Datele disponibile referitoare la utilizarea combinată de Ferriprox și deferasirox sunt limitate, și se recomandă prudență atunci când se are în vedere utilizarea unei astfel de combinații.

Excipienți

Soluția orală de Ferriprox conține colorantul Galben amurg (E110) care poate determina reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaște, pacienții nu trebuie să ia medicamente despre care se știe că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.3).

Deoarece deferiprona se leagă de cationii metalici, există posibilitatea de interacțiune între deferipronă și medicamente care conțin cationi trivalenți, cum ar fi antiacidele pe bază de aluminiu. Astfel, nu se recomandă administrarea concomitentă de antiacide pe bază de aluminiu și deferipronă.

Siguranța utilizării concomitente a deferipronei și a vitaminei C nu a fost studiată în mod formal. Pe baza interacțiunii adverse raportate, care poate avea loc între deferoxamină și vitamina C, trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează deferipronă și vitamina C concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea deferipronei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Femeile cu potențial fertil trebuie sfătuite să evite sarcina, datorită proprietăților clastogene și teratogene ale medicamentului. Aceste femei trebuie sfătuite să folosească mijloace contraceptive și să înceteze imediat să ia deferipronă dacă rămân gravide sau intenționează să rămână gravide (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă deferiprona este excretată în laptele matern. Nu au fost efectuate studii prenatale și postnatale asupra funcției de reproducere la animale. Deferiprona nu trebuie utilizată de către mamele care alăptează. În cazul în care tratamentul nu poate fi evitat, alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

La animale nu s-au observat efecte asupra fertilității sau etapelor precoce ale dezvoltării embrionare (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului cu deferipronă în cadrul studiilor clinice au fost greață, vărsături, dureri abdominale și cromaturie, care au fost raportate la mai mult de 10% dintre pacienți. Cea mai gravă reacție adversă raportată în studiile clinice efectuate cu deferipronă a fost agranulocitoza, definită ca un număr absolut de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$, care a apărut la aproximativ 1% dintre pacienți. La aproximativ 5% dintre pacienți au fost raportate episoade mai puțin severe de neutropenie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Frecvența reacțiilor adverse: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$) cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

APARATE, SISTEME ȘI ORGANE	FOARTE FRECVENTE ($\geq 1/10$)	FRECVENTE ($\geq 1/100$ ȘI $< 1/10$)	FRECVENȚĂ NECUNOSCUTĂ
Tulburări hematologice și limfatice		Neutropenie Agranulocitoză	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Creșterea apetitului alimentar	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie Urticarie
Tulburări gastro-intestinale	Greață Dureri abdominale Vărsături	Diaree	
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralгии	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cromaturie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	
Investigații diagnostice		Creșterea valorilor enzimelor hepatice	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cea mai gravă reacție adversă raportată în studiile clinice cu deferipronă este agranulocitoza (neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$), cu o incidență de 1,1% (0,6 cazuri la 100 de pacienți pe an de tratament) (vezi pct. 4.4). Incidența observată a formei cel mai puțin severe de neutropenie (neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$) este de 4,9% (2,5 cazuri la 100 de pacienți pe an). Această rată trebuie luată în considerare în contextul incidenței ridicate de neutropenie la pacienții suferind de talasemie, în special la cei cu hipersplenism.

S-au raportat episoade de diaree, în cele mai multe cazuri ușoară și de scurtă durată la pacienții tratați cu deferipronă. Reacțiile gastrointestinale sunt mai frecvente la începutul terapiei și la cei mai mulți pacienți acestea se remit în câteva săptămâni fără ca tratamentul să fie întrerupt. La anumiți pacienți se poate dovedi benefică reducerea dozei de deferipronă și apoi creșterea acesteia la doza anterioară. De asemenea, în cazul pacienților tratați cu deferipronă au fost semnalate evenimente de artropatie, care pot varia de la o durere ușoară la una sau mai multe încheieturi la o artrită severă cu efuziune și invaliditate semnificativă. Artropatiile ușoare sunt în general de scurtă durată.

La unii pacienți cărora li s-a administrat deferipronă au fost raportate concentrații plasmatice crescute ale enzime hepatice. În cazul celor mai mulți dintre acești pacienți, creșterea a fost asimptomatică și de scurtă durată, și a revenit la valorile normale fără întreruperea tratamentului sau micșorarea dozei de deferipronă (vezi pct. 4.4).

Unii pacienți au suferit o dezvoltare a fibrozei, asociată cu o creștere a încărcării cu fier sau cu hepatita C.

Valori scăzute ale concentrației plasmatice de zinc au fost asociate tratamentului cu deferipronă în cazul unui număr mic de pacienți. Valorile au revenit la normal prin suplimentarea orală de zinc.

S-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mișcări ale mâinilor și hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câțiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg și zi. Au fost raportate episoade de hipotonie, instabilitate, imposibilitatea de a merge, și hipertonie cu imposibilitatea mișcării membrelor la copii tratați cu doze standard de deferipronă în condiții ulterioare punerii pe piață. Tulburările neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea deferipronei (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Profilul de siguranță al terapiei combinate (deferipronă și deferoxamină) observat în cadrul studiilor clinice, în experiența după introducerea pe piață și în literatura publicată a fost compatibil cu cel pentru monoterapie.

Datele din baza de date de siguranță centralizate obținute în cadrul studiilor clinice (1343 ani-pacient de expunere la Ferriprox în monoterapie și 244 ani-pacient de expunere la Ferriprox și deferoxamină) au arătat diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) în ceea ce privește incidența reacțiilor adverse conform clasificării pe aparate, sisteme și organe pentru „Tulburări cardiace”, „Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv” și „Tulburări renale și ale căilor urinare”. Incidențele „Tulburărilor musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv” și ale „Tulburărilor renale și ale căilor urinare” au fost mai mici pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei, în timp ce incidența „Tulburărilor cardiace” a fost mai mare pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei. Rata mai mare a „Tulburărilor cardiace” raportată pe parcursul terapiei combinate față de cea de pe parcursul monoterapiei a fost posibilă datorită incidenței mai mari a tulburărilor cardiace preexistente la pacienții care au primit terapie combinată. Este necesară monitorizarea atentă a evenimentelor cardiace la pacienții tratați cu terapie combinată (vezi pct. 4.4).

Incidențele reacțiilor adverse prezentate de 18 copii și adolescenți, și 97 de adulți tratați cu terapie combinată nu au fost semnificativ diferite între cele două grupe de vârstă, cu excepția incidenței artropatiei (11,1% la copii versus zero la adulți, $p=0,02$). Evaluarea ratei reacțiilor pe 100 ani-pacient de expunere a arătat că numai rata diareei a fost semnificativ mai ridicată la copii și adolescenți (11,1) decât la adulți (2,0, $p=0,01$).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj sever. Cu toate acestea, s-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mișcări ale mâinilor și hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câțiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg și zi. Afecțiunile neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea tratamentului cu deferipronă.

În caz de supradozaj, este necesară supravegherea clinică atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Chelatori de fier, codul ATC: V03AC02

Mecanism de acțiune

Substanța activă este deferiprona (3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4-ona), un ligand bidentat care se leagă de fier la un raport molar de 3:1.

Efecte farmacodinamice

Studiile clinice au demonstrat că Ferriprox favorizează excreția de fier și că o doză de 25 mg/kg administrată de trei ori pe zi poate preveni dezvoltarea acumulării de fier conform evaluărilor bazate pe valoarea feritinei serice, în cazul pacienților suferind de talasemie, dependenți de transfuzii. Datele din literatura publicată referitoare la studiile privind bilanțul fierului la pacienții cu talasemie majoră arată că utilizarea de Ferriprox concomitent cu deferoxamină (co-administrarea ambilor chelatori în aceeași zi, fie simultan, fie secvențial, de exemplu Ferriprox în timpul zilei și deferoxamină în timpul nopții), favorizează o excreție a fierului mai mare decât oricare dintre cele două medicamente administrate individual. Dozele de Ferriprox din aceste studii au variat de la 50 la 100 mg/kg/zi, iar dozele de deferoxamină de la 40 la 60 mg/kg/zi. Totuși, terapia prin chelare nu va proteja în mod necesar împotriva leziunilor organice produse de fier.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile LA16-0102, LA-01 și LA08-9701 au comparat eficacitatea Ferriprox cu cea a deferoxaminei în controlul concentrației plasmatice de feritină la pacienții cu talasemie dependenți de transfuzie. Ferriprox și deferoxamina au fost echivalente în promovarea unei stabilizări nete sau reduceri a încărcării cu fier din organism, în pofida administrării continue de fier prin transfuzie la acești pacienți (nu s-a înregistrat nicio diferență în ceea ce privește procentul de pacienți cu valori ale concentrației plasmatice de feritină în scădere între cele două grupuri de tratament prin analiză regresivă; $p > 0,05$).

De asemenea, a fost utilizată o tehnică de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), T2*, pentru a cuantifica încărcarea cu fier la nivel miocardic. Supraîncărcarea cu fier determină o pierdere de semnal IRM T2* dependentă de concentrație, și astfel, concentrația crescută de fier de la nivel miocardic reduce valorile semnalului IRM T2* la nivel miocardic. Valorile ale semnalului IRM T2* la nivel miocardic mai mici de 20 ms reprezintă o supraîncărcare cu fier la nivelul inimii. Creșterea valorilor semnalului IRM T2* în timpul tratamentului indică faptul că fierul este eliminat de la nivelul inimii. S-a evidențiat o relație directă între valorile semnalului IRM T2* și funcția cardiacă (evaluată prin măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng – FEVS).

Studiul LA16-0102 a comparat eficacitatea Ferriprox cu cea a deferoxaminei în scăderea supraîncărcării cu fier la nivel cardiac și în ameliorarea funcției cardiace (evaluată prin măsurarea FEVS) la pacienții cu talasemie dependenți de transfuzie. Șaizeci și unu de pacienți cu supraîncărcare cu fier la nivel cardiac, tratați anterior cu deferoxamină, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu deferoxamină (doză medie de 43 mg/kg și zi; N=31) sau pentru a schimba tratamentul cu Ferriprox (doză medie de 92 mg/kg și zi, N=29). Pe parcursul celor 12 luni de studiu, Ferriprox a fost superior deferoxaminei în scăderea încărcării cu fier la nivel cardiac. A existat o ameliorare a semnalului T2* la nivel cardiac de peste 3 ms la pacienții tratați cu Ferriprox, în comparație cu o modificare de aproximativ 1 ms la pacienții tratați cu deferoxamină. La același moment în timp, FEVS crescuse față de valoarea de referință cu $3,07 \pm 3,58$ unități absolute (%) la grupul de tratament cu Ferriprox și cu $0,32 \pm 3,38$ unități absolute (%) la grupul de tratament cu deferoxamină (diferență între grupuri; $p=0,003$).

Studiul LA12-9907 a comparat supraviețuirea, incidența bolii cardiace și progresia bolii cardiace la 129 de pacienți cu talasemie majoră tratați timp de minim 4 ani cu Ferriprox (N=54) sau deferoxamină (N=75). Valorile țintă la nivel cardiac au fost evaluate prin ecocardiogramă, electrocardiogramă, clasificarea funcțională a New York Heart Association și deces de cauză cardiacă. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește procentul de pacienți cu disfuncție cardiacă la prima evaluare (13% pentru Ferriprox față de 16% pentru deferoxamină). Dintre pacienții cu disfuncție cardiacă la prima evaluare, niciunul dintre pacienții tratați cu deferipronă nu a prezentat agravarea afecțiunii cardiace, comparativ cu patru cazuri (33%) de agravare la cei tratați cu deferoxamină. S-au înregistrat cazuri nou diagnosticate de disfuncție cardiacă la 13 (20,6%) pacienți tratați cu deferoxamină și la 2 (4,3%) pacienți tratați cu Ferriprox fără simptome de boală cardiacă la prima evaluare ($p=0,013$). În total, mai puțini pacienți tratați cu Ferriprox decât pacienți tratați cu

deferoxamină au prezentat o agravare a disfuncției cardiace între prima evaluare și ultima evaluare (4% față de 20%, $p=0,007$).

Datele din literatura de specialitate publicată sunt în concordanță cu rezultatele studiilor Apotex, demonstrând mai puține cazuri de boală cardiacă și/sau o rată de supraviețuire crescută la pacienții tratați cu Ferriprox față de cei tratați cu deferoxamină.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat efectul terapiei concomitente cu Ferriprox și deferoxamină la pacienții cu talasemie majoră, care anterior primiseră monoterapie prin chelare standard cu deferoxamină administrată subcutanat, și care prezentaseră o încărcare cu fier la nivel cardiac ușoară până la moderată ($T2^*$ la nivel miocardic între 8 și 20 ms). După randomizare, 32 de pacienți au primit deferoxamină (34,9mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână) și Ferriprox (75 mg/kg/zi), iar 33 de pacienți au primit deferoxamină în monoterapie (43,4 mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână). După un an de terapie a studiului, pacienții tratați cu terapie prin chelare concomitentă au prezentat o reducere semnificativ mai mare a feritinei serice (1574 $\mu\text{g/l}$ până la 598 $\mu\text{g/l}$ cu terapie concomitentă versus 1379 $\mu\text{g/l}$ până la 1146 $\mu\text{g/l}$ cu deferoxamină în monoterapie, $p<0,001$), o reducere semnificativ mai mare a supraîncărcării cu fier la nivel miocardic, evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM $T2^*$ (11,7 ms până la 17,7 ms cu terapie concomitentă vs. 12,4 ms până la 15,7 ms cu deferoxamină în monoterapie, $p=0,02$) și o reducere semnificativ mai mare a concentrației de fier la nivelul ficatului, de asemenea evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM $T2^*$ (4,9 ms până la 10,7 ms cu terapie concomitentă versus 4,2 ms până la 5,0 ms cu deferoxamină în monoterapie, $p<0,001$).

Studiul LA37-1111 a fost desfășurat pentru a evalua efectul dozelor orale terapeutice (33 mg/kg) și supraterapeutice (50 mg/kg) unice de deferipronă asupra duratei intervalului QT la subiecții sănătoși. Diferența maximă dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza terapeutică și placebo a fost de 3,01 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 5,01 ms), și cea dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza supraterapeutică și placebo a fost de 5,23 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 7,19 ms). S-a concluzionat că Ferriprox nu determină o prelungire semnificativă a intervalului QT.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Deferiprona este absorbită rapid din porțiunea superioară a tractului gastro-intestinal. Concentrația serică maximă este atinsă după 45-60 minute de la administrarea unei singure doze în condiții de repaus alimentar. Acest timp poate crește până la 2 ore în cazul pacienților care au mâncat înainte de administrare.

În urma administrării unei doze de 25 mg/kg, s-au detectat concentrațiile serice maxime mai mici la pacienții care au mâncat înainte de administrare (85 $\mu\text{mol/l}$), față de cei care nu au mâncat (126 $\mu\text{mol/l}$), deși cantitatea totală de deferipronă absorbită în cazul pacienților care au mâncat înainte de administrare nu a fost mai scăzută.

Metabolizare

Deferiprona este metabolizată în principal într-un glucuronoconjugat. Acestui metabolit îi lipsește capacitatea de a lega fierul datorită dezactivării grupării 3-hidroxi a deferipronei. Concentrația serică maximă a glucuronoconjugatului se atinge la 2 - 3 ore de la administrarea deferipronei.

Eliminare

La om, deferiprona este eliminată în principal prin intermediul rinichilor; între 75% și 90% din doza ingerată este eliminată prin urină în primele 24 de ore, sub formă de deferipronă liberă, metabolit glucuronoconjugat și complex de fier-deferipronă. S-a raportat de asemenea eliminarea unei cantități variabile prin intermediul fecalelor. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la cei mai mulți pacienți este între 2 și 3 ore.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței renale asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de Ferriprox 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 4 grupuri în funcție de rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR): voluntari sănătoși (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală ușoară (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală moderată (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală severă (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-*O*-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici C_{max} și ASC.

Indiferent de gradul de insuficiență renală, cea mai mare parte a dozei de Ferriprox a fost excretată în urină sub formă de deferipronă 3-*O*-glucuronidă în primele 24 de ore. Nu a fost observat niciun efect semnificativ al insuficienței renale asupra expunerii sistemice la deferipronă. Expunerea sistemică la 3-*O*-glucuronidă inactivă a crescut odată cu scăderea eGFR. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de Ferriprox la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței hepatice asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de Ferriprox 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 3 grupuri pe baza scorului clasificării Child-Pugh: voluntari sănătoși, insuficiență hepatică ușoară (Clasa A: 5 – 6 puncte), și insuficiență hepatică moderată (Clasa B: 7 – 9 puncte). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-*O*-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici C_{max} și ASC. Ariile de sub curbă (ASC) ale deferipronei nu au fost diferite în grupurile de tratament, însă C_{max} a fost cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. ASC pentru deferipronă-3-*O*-glucuronidă a fost cu 10% mai redusă și C_{max} cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. Un eveniment advers grav de afectare renală și hepatică acută a fost observat la un subiect cu insuficiență hepatică moderată. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de Ferriprox la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Influența insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii deferipronei și deferipronei 3-*O*-glucuronidei nu a fost evaluată. Siguranța și farmacocinetica Ferriprox la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii non-clinice la diferite specii de animale, inclusiv șoareci, șobolani, iepuri, câini și maimuțe.

Cele mai frecvente rezultate obținute în cazul animalelor care nu prezentau încărcare cu fier și cărora li s-au administrat doze de 100 mg/kg și zi sau mai mari au constat în efecte hematologice, de exemplu hipocelularitatea măduvei osoase, reducerea numărului de leucocite, hematii și/sau numărului de trombocite în circulația periferică.

În cazul dozelor de 100 mg/kg și zi, sau mai mare administrate la animale care nu prezentau încărcare cu fier, s-a raportat atrofia timusului, țesuturilor limfatice, testiculelor și hipertrofia glandelor suprarenale.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu deferipronă la animale. Potențialul genotoxic al deferipronei a fost evaluat prin intermediul unor teste *in vitro* și *in vivo*. Deferiprona nu a prezentat proprietăți mutagenice directe; totuși, a prezentat anumite caracteristici clastogene în cazul testelor *in vitro* și *in vivo* la animale.

Deferiprona a prezentat proprietăți teratogene și embriotoxice în cadrul studiilor asupra funcției de reproducere la șoareci și iepuri gestanți care nu prezentau încărcare cu fier, la doze de cel puțin 25 mg/kg și zi. Nu s-au observat efecte asupra fertilității sau etapelor precoce ale dezvoltării

embrionare la șobolanii masculi și femele fără supra-încărcare cu fier cărora li s-a administrat oral deferipronă în doze de până la 75 mg/kg de două ori pe zi timp de 28 de zile (masculi) sau 2 săptămâni (femele) înainte de împerechere și până la eliminare (masculi) sau pe durata fazei incipiente a gestației (femele). La femele, un efect asupra ciclului estral a întârziat timpul până la împerecherea confirmată pentru toate dozele testate.

Nu au fost efectuate studii prenatale și postnatale asupra funcției de reproducere la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă purificată
Hidroxietilceluloză
Glicerol (E422)
Acid clorhidric, concentrat, pentru ajustarea pH-ului
Aromă artificială de cireșe
Ulei de mentă
Galben amurg (E110)
Sucraloză (E955)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

A se utiliza în 35 de zile de la prima deschidere.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din tereftalat de polietilenă (TPE) de culoare brună, prevăzute cu sistem de închidere securizat (polipropilenă) pentru copii, și o măsură dozatoare (polipropilenă).

Fiecare cutie conține un flacon a 250 ml sau 500 ml soluție orală.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 august 1999
Data ultimei reînnoiri: 25 august 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Apotex Nederland B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Olanda

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare, detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață, și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului .

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

DAPP trebuie să furnizeze în fiecare ambalaj un card de reamintire pentru pacient/personalul de îngrijire, al cărui text este inclus în prospectul ambalajului.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

FLACON CU 100 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ferriprox 500 mg, comprimate filmate
deferipronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține deferipronă 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/108/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ferriprox 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

FLACOANE A 250 ML SAU 500 ML SOLUȚIE ORALĂ

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ferriprox 100 mg/ml soluție orală
deferipronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare ml de soluție orală conține deferipronă 100 mg (25 g deferipronă în 250 ml).
Fiecare ml de soluție orală conține deferipronă 100 mg (50 g deferipronă în 500 ml).

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține Galben amurg (E110); vezi prospectul, pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

250 ml soluție orală
500 ml soluție orală

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în 35 de zile de la prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ferriprox 100 mg/ml

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR

FLACON CU 50 COMPRIMATE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ferriprox 1000 mg comprimate filmate
deferipronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Un comprimat filmat conține deferipronă 1000 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

50 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Administrare orală.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

A se utiliza în 50 zile de la prima deschidere.

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra flaconul închis ermetic pentru a fi ferit de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/99/108/004

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Ferriprox 1000 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Ferriprox 500 mg, comprimate filmate deferipronă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Atașat acestui prospect veți găsi atașat un card de reamintire pentru pacient/îngrijitor. Trebuie să detașați acest card, să îl completați și să îl citiți cu atenție, după care să îl purtați cu dumneavoastră în permanență.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ferriprox și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ferriprox
3. Cum să utilizați Ferriprox
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ferriprox
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ferriprox și pentru ce se utilizează

Ferriprox conține substanța activă deferipronă. Ferriprox este un chelator de fier, un tip de medicament care elimină excesul de fier din organism.

Ferriprox este utilizat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge frecvente la pacienții cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ferriprox

Nu utilizați Ferriprox

- dacă sunteți alergic la deferipronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți istoric de crize repetate de neutropenie (număr scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
- dacă aveți istoric de agranulocitoză (număr foarte scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
- dacă în prezent luați medicamente cunoscute ca producând neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Alte medicamente și Ferriprox”).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Atenționări și precauții

- cea mai gravă reacție adversă care poate interveni atunci când luați Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe sanguine (neutrofile). Această stare, denumită și neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Întrucât globulele albe sanguine ajută la lupta împotriva infecțiilor, scăderea numărului de neutrofile vă poate aduce riscul de a dezvolta infecții grave, care pot pune viața în pericol. Pentru a monitoriza neutropenia, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți cu regularitate un test de sânge (pentru a verifica numărul globulelor albe sanguine), în fiecare săptămână a perioadei cât luați tratament cu Ferriprox. Este foarte important să respectați aceste

termene. Vă rugăm să consultați cardul de reamintire pentru pacient/îngrijitor, atașat la această broșură. Raportați imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecție cum sunt febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

- Dacă sunteți HIV-pozitiv sau dacă aveți insuficiență hepatică severă, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să faceți și alte teste.

Medicul dumneavoastră vă va cere de asemenea să efectuați și teste care vă vor monitoriza nivelul de acumulare al fierului. În plus, acesta vă poate cere să efectuați și biopsii hepatice.

Alte medicamente și Ferriprox

Nu luați medicamente despre care se știe că determină neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Nu utilizați Ferriprox”). Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent, sau este posibil să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nu luați antiacide pe bază de aluminiu în același timp cu Ferriprox.

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, înainte de a lua vitamina C concomitent cu Ferriprox.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă sau dacă încercați să rămâneți gravidă. Acest medicament vă poate afecta foarte grav fătul. Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție atunci când luați Ferriprox. Întrebați medicul care este cea mai potrivită metodă pentru dumneavoastră. În cazul în care veți rămâne gravidă în timp ce utilizați Ferriprox, opriți tratamentul imediat și informați-vă medicul.

Nu utilizați Ferriprox dacă alăptați. Vă rugăm să citiți cardul de reamintire pentru pacient/îngrijitor atașat la acest prospect.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt relevante.

3. Cum să utilizați Ferriprox

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Cantitatea de Ferriprox pe care trebuie să o luați depinde de greutatea dumneavoastră. Doza uzuală este de 25 mg/kg, de 3 ori pe zi, pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 100 mg/kg. Luați prima doză dimineața. Luați a doua doză după amiază. Luați a treia doză seara. Ferriprox poate fi luat cu sau fără alimente; cu toate acestea, este posibil să vă amintiți mai ușor să luați Ferriprox dacă îl luați în timpul mesei.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ferriprox

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu Ferriprox. Dacă ați luat în mod accidental o doză mai mare decât cea prescrisă, trebuie să contactați medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Ferriprox

Ferriprox va acționa cu eficacitate maximă dacă nu veți uita să luați nicio doză. În cazul în care uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte, iar doza următoare luați-o conform programului stabilit. În cazul în care uitați să administrați mai multe doze, nu administrați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate, pur și simplu continuați să le luați conform programului stabilit. Nu modificați dozajul zilnic fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cea mai gravă reacție adversă dată de Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe din sânge (neutrofile). Această stare, denumită și neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Scăderea numărului de globule albe din sânge se poate asocia cu o infecție gravă, care poate pune viața în pericol. Raportați imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecție, cum ar fi: febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

Reacții adverse foarte frecvente (pot să afecteze mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere abdominală
- greață
- vărsături
- urină de culoare roșie-brună

Dacă aveți greață sau vărsături, poate fi util să luați Ferriprox împreună cu alimente. Modificarea culorii urinei este o reacție adversă foarte frecventă, ea nefiind dăunătoare.

Reacții adverse frecvente (pot să afecteze până la 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de globule albe sanguine (agranulocitoză și neutropenie)
- dureri de cap
- diaree
- creșterea valorilor enzimelor hepatice
- oboseală
- creșterea poftei de mâncare

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- reacții alergice inclusiv erupție trecătoare pe piele sau urticarie

Reacțiile de tipul articulațiilor dureroase și tumefiate variază de la durere ușoară în una sau mai multe articulații la invaliditate gravă. În majoritatea cazurilor, durerea a dispărut pe măsură ce pacienții au continuat să ia Ferriprox.

S-au raportat tulburări neurologice (precum tremur, tulburări de mers, vedere dublă, contracții musculare involuntare, probleme de coordonare a mișcării) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar, timp de câțiva ani, o doză mai mare decât dublul dozei maxime recomandate de 100 mg/kg și zi, însă acestea au fost observate la copii și la doze standard de deferipronă. Copiii și-au revenit din aceste simptome după întreruperea tratamentului cu Ferriprox.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ferriprox

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Ferriprox

Substanța activă este deferiprona. Fiecare comprimat de 500 mg conține deferipronă 500 mg.

Celelalte componente sunt: *Nucleu:* Celuloză microcristalină, stearat de magneziu, dioxid de siliciu coloidal. *Film:* Hipromeloză, macrogol, dioxid de titan.

Cum arată Ferriprox și conținutul ambalajului

Comprimate de Ferriprox 500 mg au o formă asemănătoare unei capsule, de culoare albă până la aproape albă, inscripționate cu logo „APO” și „500” pe o parte și simple pe cealaltă parte.

Comprimatul are șanț de divizare și poate fi divizat în două părți egale. Ferriprox este ambalat în flacoane a 100 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Olanda

Deținătorul autorizației de fabricație: Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Ferriprox 100 mg/ml soluție orală deferipronă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Atașat acestui prospect veți găsi atașat un card de reamintire pentru pacient/îngrijitor. Trebuie să detașați acest card, să îl completați și să îl citiți cu atenție, după care să îl purtați cu dumneavoastră în permanență.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ferriprox și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ferriprox
3. Cum să utilizați Ferriprox
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ferriprox
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ferriprox și pentru ce se utilizează

Ferriprox conține substanța activă deferipronă. Ferriprox este un chelator de fier, un tip de medicament care elimină excesul de fier din organism.

Ferriprox este utilizat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge frecvente la pacienții cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ferriprox

Nu utilizați Ferriprox

- dacă sunteți alergic la deferipronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți istoric de crize repetate de neutropenie (număr scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
- dacă aveți istoric de agranulocitoză (număr foarte scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
- dacă în prezent luați medicamente cunoscute ca producând neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Alte medicamente și Ferriprox”).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Atenționări și precauții

- cea mai gravă reacție adversă care poate interveni atunci când luați Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe sanguine (neutrofile). Această stare, denumită și neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Întrucât globulele albe sanguine ajută la lupta împotriva infecțiilor, scăderea numărului de neutrofile vă poate aduce riscul de a dezvolta infecții grave, care pot pune viața în pericol. Pentru a monitoriza neutropenia, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți cu regularitate un test de sânge (pentru a verifica numărul globulelor albe sanguine), în fiecare săptămână a perioadei cât luați tratament cu Ferriprox. Este foarte important să respectați aceste

termene. Vă rugăm să consultați cardul de reamintire pentru pacient/îngrijitor, atașat la această broșură. Raportați imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecție cum sunt febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

- Dacă sunteți HIV-pozitiv sau dacă aveți insuficiență hepatică severă, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să faceți și alte teste.

Medicul dumneavoastră vă va cere de asemenea să efectuați și teste care vă vor monitoriza nivelul de acumulare al fierului. În plus, acesta vă poate cere să efectuați și biopsii hepatice.

Alte medicamente și Ferriprox

Nu luați medicamente despre care se știe că determină neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Nu utilizați Ferriprox”). Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent, sau este posibil să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nu luați antiacide pe bază de aluminiu în același timp cu Ferriprox.

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, înainte de a lua vitamina C concomitent cu Ferriprox.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă sau dacă încercați să rămâneți gravidă. Acest medicament vă poate afecta foarte grav fătul. Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție atunci când luați Ferriprox. Întrebați medicul care este cea mai potrivită metodă pentru dumneavoastră. În cazul în care veți rămâne gravidă în timp ce utilizați Ferriprox, opriți tratamentul imediat și informați-vă medicul.

Nu utilizați Ferriprox dacă alăptați. Vă rugăm să citiți cardul de reamintire pentru pacient/îngrijitor atașat la acest prospect.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt relevante.

Soluția orală de Ferriprox conține Galben amurg (E110)

Galben amurg (E110) este un agent de colorare care poate determina reacții alergice.

3. Cum să utilizați Ferriprox

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Cantitatea de Ferriprox pe care trebuie să o luați depinde de greutatea dumneavoastră. Doza uzuală este de 25 mg/kg, de 3 ori pe zi, pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 100 mg/kg. Utilizați măsura dozatoare pentru a măsura volumul prescris de medicul dumneavoastră. Luați prima doză dimineața. Luați a doua doză după amiază. Luați a treia doză seara. Ferriprox poate fi luat cu sau fără alimente; cu toate acestea, este posibil să vă amintiți mai ușor să luați Ferriprox dacă îl luați în timpul mesei.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ferriprox

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu Ferriprox. Dacă ați luat în mod accidental o doză mai mare decât cea prescrisă, trebuie să contactați medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Ferriprox

Ferriprox va acționa cu eficacitate maximă dacă nu veți uita să luați nicio doză. În cazul în care uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte, iar doza următoare luați-o conform programului stabilit. În cazul în care uitați să administrați mai multe doze, nu administrați o doză dublă pentru a

compensa dozele uitate, pur și simplu continuați să le luați conform programului stabilit. Nu modificați dozajul zilnic fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cea mai gravă reacție adversă dată de Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe din sânge (neutrofile). Această stare, denumită și neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Scăderea numărului de globule albe din sânge se poate asocia cu o infecție gravă, care poate pune viața în pericol. Raportați imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecție, cum ar fi: febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

Reacții adverse foarte frecvente (pot să afecteze mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere abdominală
- greață
- vărsături
- urină de culoare roșie-brună

Dacă aveți greață sau vărsături, poate fi util să luați Ferriprox împreună cu alimente. Modificarea culorii urinei este o reacție adversă foarte frecventă, ea nefiind dăunătoare.

Reacții adverse frecvente (pot să afecteze până la 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de globule albe sanguine (agranulocitoză și neutropenie)
- dureri de cap
- diaree
- creșterea valorilor enzimelor hepatice
- oboseală
- creșterea poftei de mâncare

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- reacții alergice inclusiv erupție trecătoare pe piele sau urticarie

Reacțiile de tipul articulațiilor dureroase și tumefiate variază de la durere ușoară în una sau mai multe articulații la invaliditate gravă. În majoritatea cazurilor, durerea a dispărut pe măsură ce pacienții au continuat să ia Ferriprox.

S-au raportat tulburări neurologice (precum tremur, tulburări de mers, vedere dublă, contracții musculare involuntare, probleme de coordonare a mișcării) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar, timp de câțiva ani, o doză mai mare decât dublul dozei maxime recomandate de 100 mg/kg și zi, însă acestea au fost observate la copii și la doze standard de deferipronă. Copiii și-au revenit din aceste simptome după întreruperea tratamentului cu Ferriprox.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ferriprox

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A se utiliza în 35 de zile de la prima deschidere. A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul pachetului și alte informații

Ce conține Ferriprox

Substanța activă este deferiprona. Fiecare ml de soluție orală conține deferipronă 100 mg.

Celelalte componente sunt: apă purificată; hidroxietilceluloză; glicerol (E422); acid clorhidric, concentrat (pentru ajustarea pH-ului); aromă artificială de cireșe; ulei de mentă; Galben amurg (E110); sucraloză (E955).

Cum arată Ferriprox și conținutul ambalajului

Soluția orală de Ferriprox este un lichid limpede, de culoare portocalie-roșie. Este ambalat în flacoane de 250 ml sau 500 ml.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Olanda

Deținătorul autorizației de fabricație: Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Ferriprox 1000 mg, comprimate filmate deferipronă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Atașat acestui prospect veți găsi atașat un card de reamintire pentru pacient/îngrijitor. Trebuie să detașați acest card, să îl completați și să îl citiți cu atenție, după care să îl purtați cu dumneavoastră în permanență.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Ferriprox și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ferriprox
3. Cum să utilizați Ferriprox
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ferriprox
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Ferriprox și pentru ce se utilizează

Ferriprox conține substanța activă deferipronă. Ferriprox este un chelator de fier, un tip de medicament care elimină excesul de fier din organism.

Ferriprox este utilizat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge frecvente la pacienții cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Ferriprox

Nu utilizați Ferriprox

- dacă sunteți alergic la deferipronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă aveți istoric de crize repetate de neutropenie (număr scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
- dacă aveți istoric de agranulocitoză (număr foarte scăzut de globule albe sanguine (neutrofile)).
- dacă în prezent luați medicamente cunoscute ca producând neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Alte medicamente și Ferriprox”).
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Atenționări și precauții

- cea mai gravă reacție adversă care poate interveni atunci când luați Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe sanguine (neutrofile). Această stare, denumită și neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Întrucât globulele albe sanguine ajută la lupta împotriva infecțiilor, scăderea numărului de neutrofile vă poate aduce riscul de a dezvolta infecții grave, care pot pune viața în pericol. Pentru a monitoriza neutropenia, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți cu regularitate un test de sânge (pentru a verifica numărul globulelor albe sanguine), în fiecare săptămână a perioadei cât luați tratament cu Ferriprox. Este foarte important să respectați aceste

termene. Vă rugăm să consultați cardul de reamintire pentru pacient/îngrijitor, atașat la această broșură. Raportați imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecție cum sunt febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

- Dacă sunteți HIV-pozitiv sau dacă aveți insuficiență hepatică severă, este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să faceți și alte teste.

Medicul dumneavoastră vă va cere de asemenea să efectuați și teste care vă vor monitoriza nivelul de acumulare al fierului. În plus, acesta vă poate cere să efectuați și biopsii hepatice.

Alte medicamente și Ferriprox

Nu luați medicamente despre care se știe că determină neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Nu utilizați Ferriprox”). Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent, sau este posibil să luați alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nu luați antiacide pe bază de aluminiu în același timp cu Ferriprox.

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, înainte de a lua vitamina C concomitent cu Ferriprox.

Sarcina și alăptarea

Nu utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă sau dacă încercați să rămâneți gravidă. Acest medicament vă poate afecta foarte grav fătul. Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție atunci când luați Ferriprox. Întrebați medicul care este cea mai potrivită metodă pentru dumneavoastră. În cazul în care veți rămâne gravidă în timp ce utilizați Ferriprox, opriți tratamentul imediat și informați-vă medicul.

Nu utilizați Ferriprox dacă alăptați. Vă rugăm să citiți cardul de reamintire pentru pacient/îngrijitor atașat la acest prospect.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu sunt relevante.

3. Cum să utilizați Ferriprox

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Cantitatea de Ferriprox pe care trebuie să o luați depinde de greutatea dumneavoastră. Doza uzuală este de 25 mg/kg, de 3 ori pe zi, pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 100 mg/kg. Luați prima doză dimineața. Luați a doua doză după amiază. Luați a treia doză seara. Ferriprox poate fi luat cu sau fără alimente; cu toate acestea, este posibil să vă amintiți mai ușor să luați Ferriprox dacă îl luați în timpul mesei.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Ferriprox

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu Ferriprox. Dacă ați luat în mod accidental o doză mai mare decât cea prescrisă, trebuie să contactați medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Ferriprox

Ferriprox va acționa cu eficacitate maximă dacă nu veți uita să luați nicio doză. În cazul în care uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte, iar doza următoare luați-o conform programului stabilit. În cazul în care uitați să administrați mai multe doze, nu administrați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate, pur și simplu continuați să le luați conform programului stabilit. Nu modificați dozajul zilnic fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cea mai gravă reacție adversă dată de Ferriprox este scăderea severă a numărului de globule albe din sânge (neutrofile). Această stare, denumită și neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat Ferriprox în cadrul studiilor clinice. Scăderea numărului de globule albe din sânge se poate asocia cu o infecție gravă, care poate pune viața în pericol. Raportați imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecție, cum ar fi: febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

Reacții adverse foarte frecvente (pot să afecteze mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere abdominală
- greață
- vărsături
- urină de culoare roșie-brună

Dacă aveți greață sau vărsături, poate fi util să luați Ferriprox împreună cu alimente. Modificarea culorii urinei este o reacție adversă foarte frecventă, ea nefiind dăunătoare.

Reacții adverse frecvente (pot să afecteze până la 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de globule albe sanguine (agranulocitoză și neutropenie)
- dureri de cap
- diaree
- creșterea valorilor enzimelor hepatice
- oboseală
- creșterea poftei de mâncare

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- reacții alergice inclusiv erupție trecătoare pe piele sau urticarie

Reacțiile de tipul articulațiilor dureroase și tumefiate variază de la durere ușoară în una sau mai multe articulații la invaliditate gravă. În majoritatea cazurilor, durerea a dispărut pe măsură ce pacienții au continuat să ia Ferriprox.

S-au raportat tulburări neurologice (precum tremur, tulburări de mers, vedere dublă, contracții musculare involuntare, probleme de coordonare a mișcării) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar, timp de câțiva ani, o doză mai mare decât dublul dozei maxime recomandate de 100 mg/kg și zi, însă acestea au fost observate la copii și la doze standard de deferipronă. Copiii și-au revenit din aceste simptome după întreruperea tratamentului cu Ferriprox.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Ferriprox

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C. A se păstra flaconul închis ermetic pentru a fi ferit de umiditate. A se utiliza în 50 zile de la prima deschidere.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul pachetului și alte informații

Ce conține Ferriprox

Substanța activă este deferiprona. Fiecare comprimat de 1000 mg conține deferipronă 1000 mg.

Celelalte ingrediente sunt: *Nucleu:* Metilceluloză, Crospovidonă, stearat de magneziu. *Film:* Hipromeloză, Hidroxipropil celuloză, macrogol, dioxid de titan

Cum arată Ferriprox și conținutul ambalajului

Comprimate de Ferriprox 1000 mg au o formă asemănătoare unei capsule, de culoare albă până la aproape albă, inscripționate cu logo „APO” și „1000” pe o parte și simple pe cealaltă parte.

Comprimatul are șanț de divizare și poate fi divizat în două părți egale. Ferriprox este ambalat în flacoane de 50 de comprimate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Olanda

Deținătorul autorizației de fabricație: Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Olanda

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Eesti

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Acest prospect a fost revizuit în .

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

CARD DE REAMINTIRE PENTRU PACIENT/ÎNGRIJITOR

<p>((Copertă față))</p> <p>Note importante privind siguranța pentru pacienții cărora li se administrează Ferriprox (deferipronă)</p> <p>Medicul care prescrie: _____</p> <p>Număr de telefon: _____</p>	<p>((Copertă spate))</p> <p>PENTRU FEMEI CU POTENȚIAL FERTIL</p> <p>Nu luați Ferriprox dacă sunteți gravidă sau dacă încercați să rămâneți gravidă. Dacă este administrat în timpul sarcinii, Ferriprox poate afecta grav fătul dumneavoastră.</p> <p>Trebuie să utilizați metode eficiente de contracepție în timpul administrării de Ferriprox. Întrebați medicul dumneavoastră care metodă este cea mai potrivită pentru dumneavoastră. Dacă rămâneți gravidă în timp ce luați Ferriprox, întreprindeți imediat administrarea medicamentului și anunțați-vă medicul. Nu utilizați Ferriprox în timpul alăptării.</p>
<p>((Interior 1))</p> <p>MONITORIZAREA NUMĂRULUI DE LEUCOCITE CU FERRIPROX</p> <p>Există o mică posibilitate să dezvoltați agranulocitoză (un număr foarte scăzut de leucocite) în timpul administrării de Ferriprox, ceea ce poate duce la o infecție gravă. Chiar dacă agranulocitoza afectează numai 1 până la 2 utilizatori din 100, este important să faceți în mod regulat teste pentru monitorizarea sângelui.</p>	<p>((Interior 2))</p> <p>Asigurați-vă că respectați următoarele:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sângele dumneavoastră este monitorizat săptămânal.2. Contactați imediat medicul dumneavoastră dacă aveți febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.