

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## 1. NÁZOV LIEKU

Ferriprox 500 mg, filmom obalené tablety  
Ferriprox 1000 mg, filmom obalené tablety

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ferriprox 500 mg, filmom obalené tablety  
Každá tableta obsahuje 500 mg deferiprónu.

Ferriprox 1000 mg, filmom obalené tablety  
Každá tableta obsahuje 1000 mg deferiprónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalené tablety.

Ferriprox 500 mg, filmom obalené tablety  
Biele až sivobiele filmom obalené tablety tvaru kapsuly, ktoré majú na jednej strane vytlačený nápis „APO“ a „500“ rozdelený na polovicu, druhá strana je hladká. Tablety majú deliacu ryhu. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

Ferriprox 1000 mg, filmom obalené tablety  
Biele až sivobiele filmom obalené tablety tvaru kapsuly, ktoré majú na jednej strane vytlačený nápis „APO“ a „1000“ rozdelený na polovicu, druhá strana je hladká. Tablety majú deliacu ryhu. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké polovice.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia Ferriproxom je indikovaná na liečbu preťaženia železom u pacientov s talasemia major, keď aktuálna chelačná liečba je kontraindikovaná alebo nedostatočná.

Ferriprox v kombinácii s inou chelačnou látkou (pozri časť 4.4) je indikovaný u pacientov s talasemia major, keď monoterapia akoukoľvek chelačnou látkou viažucou železo nie je účinná alebo keď prevencia alebo liečba život ohrozujúcich dôsledkov preťaženia železom (hlavne preťaženie srdca) opodstatňuje rýchlu alebo intenzívnu nápravu (pozri časť 4.2).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba deferiprónom má byť začatá a udržiavaná pod dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s talasémiou.

#### Dávkovanie

Deferiprón sa obvykle podáva perorálne v dávke 25 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne, v celkovej dennej dávke 75 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávka na kilogram telesnej hmotnosti sa vypočítava na najbližšiu polovicu tabletky. Tabuľky nižšie uvádzajú odporúčané dávkovanie podľa telesnej hmotnosti v násobkoch 10 kg.

Na dosiahnutie dávky 75 mg/kg/deň použite počet tabliet odporúčaný v nasledujúcich tabuľkách podľa hmotnosti pacienta. Uvedené sú príklady telesnej hmotnosti v násobkoch 10 kg.

**Tabuľka dávkovania pre filmom obalené tablety Ferriprox 500 mg**

Telesná hmotnosť (kg)	Celková denná dávka (mg)	Dávka (mg, trikrát/deň)	Počet tabliet (trikrát/deň)
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

**Tabuľka dávkovania pre filmom obalené tablety Ferriprox 1000 mg**

Telesná hmotnosť (kg)	Celková denná dávka (mg)	Počet 1000mg tabliet*		
		Ráno	Na poludnie	Večer
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

\*počet tabliet zaokrúhlený na najbližšiu polovicu tablety

Celková denná dávka nad 100 mg/kg telesnej hmotnosti sa neodporúča kvôli možnému zvýšenému riziku nepriaznivého účinku lieku (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9).

**Prispôsobovanie dávkovania**

Účinok lieku Ferriprox na zníženie nadbytku železa v tele je priamo ovplyvnený dávkou a stupňom preťaženia železom. Po začatí liečby Ferriproxom sa odporúča kontrolovať sérové koncentrácie feritínu alebo iné indikátory hromadenia železa v organizme každé dva až tri mesiace na dosiahnutie dlhodobej účinnosti chelačnej liečby v kontrole ukladania železa. Dávka sa musí prispôbiť individuálnej odozve pacienta a cieľom liečby (udržiavanie alebo zníženie zaťaženia tela železom). Ak hladina feritínu v sére klesne pod 500 µg/l, je potrebné uvažovať o prerušení liečby deferiprónom.

**Prispôsobovanie dávkovania pri používaní s inými chelačnými látkami viažucimi železo**

Pacientom, u ktorých monoterapia nie je dostatočná, možno použiť Ferriprox s deferoxamínom v štandardnej dávke (75 mg/kg/deň), ale nie viac ako 100 mg/kg/deň.

V prípade zlyhania srdca spôsobeného železom má byť Ferriprox pridaný k liečbe deferoxamínom, a to v množstve 75 – 100 mg/kg/deň. Treba si preštudovať informácie o deferoxamíne.

Súčasné používanie chelačných látok viažucich železo sa neodporúča u pacientov, ktorým hladina feritínu v sére klesne pod 500 µg/l. Je to kvôli riziku nadmerného odstránenia železa.

**Pediatrická populácia**

O používaní deferiprónu u detí vo veku 6 až 10 rokov existujú obmedzené údaje a žiadne údaje neexistujú o používaní deferiprónu u detí vo veku menej ako 6 rokov.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Prispôsobovanie dávkovania nie je potrebné u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcií obličiek (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a farmakokinetika Ferriproxu u pacientov s chorobou obličiek v konečnom štádiu nie sú známe.

#### *Porucha funkcie pečene*

Prispôsobovanie dávkovania nie je potrebné u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a farmakokinetika Ferriproxu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú známe.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Anamnéza recidivujúcich epizód neutropénie.
- Anamnéza agranulocytózy.
- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Dojčenie (pozri časť 4.6).
- Vzhľadom na neznámy mechanizmus, akým deferiprón vyvoláva neutropéniu, pacienti nesmú užívať lieky, u ktorých je známy vzťah k neutropénii, alebo ktoré môžu spôsobovať agranulocytózu (pozri časť 4.5).

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní**

#### Neutropénia/Agranulocytóza

**Deferiprón môže spôsobiť neutropéniu, vrátane agranulocytózy. Počet neutrofilov u pacienta sa odporúča monitorovať každý týždeň.**

V klinických štúdiách bolo týždenné monitorovanie počtu neutrofilov dostatočne účinné na zachytenie prípadov neutropénie alebo agranulocytózy a takéto epizódy sa po prerušení liečby upravili. Ak sa u pacienta vyvinie počas liečby deferiprónom infekcia, liečba musí byť prerušená a počet neutrofilov monitorovaný častejšie. Pacient má byť oboznámený, že má okamžite hlásiť svojmu lekárovi akýkoľvek príznak infekcie, ako napr. horúčka, bolesti hrdla alebo chrípke podobné príznaky.

Odporúčaná starostlivosť prípadov neutropénie je popísaná nižšie. Pred začatím liečby deferiprónom sa odporúča, aby bol tento protokol o postupe k dispozícii.

Liečba deferiprónom sa nemá začať, ak je pacient neutropenický. Riziko agranulocytózy a neutropénie je vyššie, ak je základný absolútny počet neutrofilov (ANC) menší než  $1,5 \times 10^9/l$ .

#### V prípade neutropénie:

Poučte pacienta, aby ihneď prerušil liečbu deferiprónom a všetkými ďalšími liekmi, ktoré môžu spôsobovať neutropéniu. Pacientovi sa má odporučiť, aby obmedzil kontakt s ostatnými osobami a tým znížil riziko infekcie. Ihneď po diagnostikovaní takéhoto prípadu a potom denne je potrebné vyšetriť kompletný krvný obraz (CBC), počet bielych krviniek (WBC), korigovaný na prítomnosť retikulocytov, počet neutrofilov a počet krvných doštičiek. Odporúča sa po úprave neutropénie kontrolovať týždenne CBC, WBC, neutrofilov a krvné doštičky ešte tri po sebe nasledujúce týždne, aby sme boli istí, že pacient sa vyliečil úplne. Ak sa súčasne s neutropéniou objaví nejaký príznak infekcie, je potrebné urobiť príslušné kultivácie a diagnostické vyšetrenia a nasadiť patričný terapeutický postup.

#### V prípade ťažkej neutropénie alebo agranulocytózy:

Postupujte podľa vyššie uvedených usmernení a začnite adekvátnu liečbu ako granulocyty stimulujúci faktor, ktorú začíname v deň, keď bola porucha potvrdená. Pokračujeme denne až kým sa stav neupraví. Zabezpečte ochrannú izoláciu a ak je potrebné, pacienta hospitalizujte.

O opakovanej liečbe sú dostupné len obmedzené informácie. Z tohto dôvodu v prípade neutropénie opakovanie liečby nie je odporúčané. V prípade agranulocytózy opakovanie liečby je kontraindikované.

#### Karcinogenita/mutagenita

S ohľadom na výsledky genotoxicity sa karcinogénny potenciál deferiprónu nedá vylúčiť (pozri časť 5.3).

#### Koncentrácia $Zn^{2+}$ v plazme

Odporúča sa monitorovanie koncentrácie plazmatického  $Zn^{2+}$  a doplnenie v prípade nedostatku.

#### HIV pozitívni alebo iní pacienti s oslabením imunitného systému

Nie sú dostupné údaje o užívaní deferiprónu u HIV pozitívnych pacientov a pacientov s oslabením imunitného systému. Vzhľadom na to, že deferiprón sa spája s neutropéniou a agranulocytózou, liečba imunokompromitovaných pacientov nemá byť začatá, pokiaľ potenciálny úžitok neprevýši potenciálne riziko.

#### Porucha funkcie obličiek alebo pečene a fibróza pečene

O používaní deferiprónu u pacientov s chorobou obličiek v konečnom štádiu alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2). Treba venovať pozornosť pacientom s chorobou obličiek v konečnom štádiu alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene. U takýchto skupín pacientov majú byť počas liečby deferiprónom kontrolované funkcie obličiek a pečene. Ak pretrváva zvýšená hladina sérovej alanínaminotransferázy (ALT), je potrebné zvážiť prerušenie liečby deferiprónom.

U pacientov s talasémiou existuje spojitosť medzi fibrózou pečene a preťažením železom resp. hepatitídou C. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať zabezpečeniu optimálnej chelácie u pacientov s hepatitídou C. U týchto pacientov je odporúčané starostlivé monitorovanie histológie pečene.

#### Zmena farby moču

Pacientov je potrebné upozorniť, že moč môže byť sfarbený do červenohneda v dôsledku vylučovania komplexu železo-deferiprón.

#### Neurologické poruchy

Neurologické poruchy boli pozorované u detí, ktorým boli počas viacerých rokov podávané dávky 2,5- a viacnásobne vyššie, ako je maximálna odporúčaná dávka, ale boli pozorované aj pri podávaní štandardných dávok deferiprónu. Predpisujúce osoby musia mať na pamäti, že dávky nad 100 mg/kg/deň sa neodporúčajú. Ak sa spozorujú neurologické poruchy, deferiprón treba vysadiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

#### Kombinované používanie s inými chelačnými látkami viažucimi železo

Kombinovanú liečbu treba zvažovať na individuálnej báze. Treba pravidelne posudzovať odozvu na liečbu a dôkladne sledovať výskyt nežiadúcich udalostí. Úmrtia a život ohrozujúce stavy (spôsobené agranulocytózou) boli hlásené pri užívaní deferiprónu v kombinácii s deferoxamínom. Kombinovaná liečba s deferoxamínom sa neodporúča, keď postačuje monoterapia jednou z chelačných látok alebo keď hladina feritínu v sére klesne pod 500  $\mu\text{g/l}$ . O kombinovanom používaní Ferriproxu a deferasiroxu je k dispozícii len obmedzené množstvo informácií a pri zvažovaní tejto kombinácie treba postupovať obozretne.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vzhľadom na neznámy mechanizmus, akým deferiprón vyvoláva neutropéniu, pacienti nesmú užívať lieky, u ktorých je známy vzťah k neutropénii, alebo ktoré môžu spôsobovať agranulocytózu (pozri časť 4.3).

Vzhľadom k tomu, že deferiprón sa viaže na kovové katióny, existuje tu potenciál pre interakcie medzi deferiprónom a liekmi závislými na trojmocných katiónoch, ako sú napr. hliníkové antacidá. Preto nie je odporúčané sprievodné užívanie antacid na báze hliníka a deferiprónu.

Bezpečnosť súčasného užívania deferiprónu a vitamínu C nebola formálne preskúmaná. Na základe zaznamenaných nežiaducich interakcií, ktoré môžu nastať medzi deferoxaminom a vitamínom C, súčasné podávanie deferiprónu a vitamínu C vyžaduje opatrnosť.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití deferiprónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali toxický vplyv na reprodukciu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, treba informovať, aby sa predišlo tehotenstvu v dôsledku klastogénnych a teratogénnych vlastností lieku. Tieto ženy majú byť informované, aby používali antikoncepčné opatrenia a musia byť informované, aby okamžite prestali brať deferiprón, ak otehotnejú alebo plánujú otehotnieť (pozri časť 4.3).

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa deferiprón vylučuje do materského mlieka. Neboli vykonané žiadne prenatalne a postnatalne reprodukčné štúdie na zvieratách. Deferiprón nesmú užívať dojčiace matky. Ak je liečba nevyhnutná, s kojením treba prestať (pozri časť 4.3).

##### Fertilita

Nebol zaznamenaný žiadny vplyv na plodnosť alebo včasný embryonálny vývoj u zvierat (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami zaznamenanými v klinických štúdiách s deferiprónom sú nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha a chromatúria, ktoré sa vyskytli u viac ako 10% pacientov. Najzávažnejším nežiaducim účinkom zaznamenaným v klinických štúdiách s deferiprónom je agranulocytóza, definovaná ako absolútny počet neutrofilov  $< 0,5 \times 10^9/l$ , s incidenciou u približne 1% pacientov. Výskyt menej závažnej formy neutropénie bol pozorovaný u približne 5% pacientov.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

<b>TRIEDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMOV</b>	<b>VEĽMI ČASTÉ (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>ČASTÉ (<math>\geq 1/100</math> AŽ <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>FREKVENCIA NIE JE ZNÁMA</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia Agranulocytóza	
Poruchy imunitného systému			Reakcie precitlivenosti
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšená chuť do jedla	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevolnosť Bolesť brucha Vracanie	Hnačka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka Žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia	
Poruchy obličiek a močových ciest	Chromatúria		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie pečeňových enzýmov	

### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Najzávažnejším nežiaducim účinkom zaznamenaným v klinických štúdiách s deferiprónom je agranulocytóza (neutrofily  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), s incidenciou 1,1% (0,6 prípadov na 100 patiento-rokov liečby) (pozri časť 4.4). Pozorovaný výskyt menej závažnej formy neutropénie (neutrofily  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) je 4,9% (2,5 prípadov na 100 patiento-rokov). Tento výskyt by sa mal posudzovať v kontexte so zvýšenou incidenciou neutropénie u pacientov s talasémiou, hlavne u pacientov trpiacich hypersplenizmom.

U pacientov liečených deferiprónom boli zaznamenané epizódy hnačiek, najčastejšie mierne a prechodné. Gastrointestinálne účinky boli častejšie na začiatku liečby a u väčšiny pacientov vymizli v priebehu niekoľkých týždňov bez prerušenia liečby. U niektorých pacientov je účinné redukovať dávku deferiprónom a potom ju postupne zvyšovať na pôvodnú dávku. U pacientov liečených deferiprónom boli taktiež zaznamenané artropatie – od miernych bolestí jedného alebo viacerých kĺbov až po ťažkú artritídu s výpotkom a významným znížením hybnosti. Mierne artropatie sú obvykle prechodné.

U niektorých pacientov užívajúcich deferiprón boli zaznamenané zvýšené hladiny sérových pečeňových enzýmov. U väčšiny z týchto pacientov bolo zvýšenie asymptomatické a prechodné a vrátilo sa na pôvodné hodnoty bez prerušenia alebo zníženia dávky deferiprónu (pozri časť 4.4).

U niektorých pacientov sa vyskytla progresia fibrózy spojená so zvýšením záťaže železom alebo hepatítou C.

Nízka plazmatická hladina zinku bola asociovaná s deferiprónom len u menšiny pacientov. Hladiny sa normalizovali perorálnym užívaním zinku.

Neurologické poruchy (ako sú cerebelárne symptómy, dvojité videnie, laterálny nystagmus, spomalenie psychomotoriky, pohyby ruky a axiálna hypotónia) boli pozorované u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpisovaná dávka 2,5- a viacnásobne vyššia, ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň. V postmarketingovom období boli u detí liečených

štandardnými dávkami deferiprónu hlásené epizódy hypotónie, nestability, neschopnosti chodiť a hypertónie s neschopnosťou hýbať končatinami. Po vysadení deferiprónu neurologické poruchy postupne ustúpili (pozri časti 4.4 a 4.9).

Bezpečnostný profil kombinovanej liečby (deferipronom a deferoxamínom) pozorovaný v klinických skúšaníach, známy z postmarketingovej praxe alebo publikovanej literatúry bol konzistentný s bezpečnostným profilom charakteristickým pre monoterapiu.

Údaje získané zo spoločnej bezpečnostnej databázy klinických skúšaní (expozícia monoterapii Ferriproxom u 1343 paciento-rokov a expozícia kombinácie Ferriproxu a deferoxamínu u 244 paciento-rokov) ukázali štatisticky významné ( $p < 0,05$ ) rozdiely vo výskyte nežiaducich reakcií založených na triede orgánových systémov „Poruchy srdca a srdcovej činnosti“, „Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva“ a „Poruchy obličiek a močových ciest“. Výskyt „porúch kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva“ a „porúch obličiek a močových ciest“ bol pri kombinovanej liečbe nižší než pri monoterapii. Výskyt „porúch srdca a srdcovej činnosti“ bol pri kombinovanej liečbe vyšší než pri monoterapii. Príčinou vyššej miery „porúch srdca a srdcovej činnosti“ hlásených počas kombinovanej liečby v porovnaní s monoterapiou bol pravdepodobne vyšší výskyt skorších porúch srdca a srdcovej činnosti u pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu. Je potrebné dôsledné sledovanie srdcových udalostí u pacientov s kombinovanou liečbou (pozri časť 4.4).

Výskyt nežiaducich reakcií u 18 detí a 97 dospelých osôb s kombinovanou liečbou sa medzi týmito dvomi vekovými skupinami významne nelíšil okrem výskytu artropatie (11,1 % u detí verus žiadny prípad u dospelých osôb,  $p = 0,02$ ). Vyhodnotenie miery reakcií pri expozícii u 100 paciento-rokov ukázalo, že len miera hnačky bola významne vyššia u detí (11,1) než u dospelých osôb (2,0,  $p = 0,01$ ).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania. Boli však pozorované neurologické poruchy (ako sú cerebelárne symptómy, dvojité videnie, laterálny nystagmus, spomalenie psychomotoriky, pohyby ruky a axiálna hypotónia) u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpisovaná dávka 2,5-násobne vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň. Po vysadení deferiprónu neurologické poruchy postupne ustúpili.

V prípade predávkovania je nevyhnutný dôsledný klinický dohľad nad pacientom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Chelátotvorné látky so železom, ATC kód: V03AC02

#### Mechanizmus účinku

Liečivom je deferiprón (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4-ón), dvojzubý ligand, ktorý sa viaže na železo v molárnom pomere 3:1.

#### Farmakodynamické účinky

Klinické štúdie preukázali, že Ferriprox je účinný v podpore vylučovania železa a dávka 25 mg/kg trikrát denne môže zabrániť progresii ukladania železa, ktoré sa hodnotí podľa hladiny feritínu v sére u pacientov s talasémiou vyžadujúcich transfúzie. Údaje z publikovanej literatúry o štúdiách rovnováhy železa u pacientov s talasemia major ukazujú, že súčasné používanie Ferriproxu a deferoxamínu

(spoločné podávanie obidvoch chelačných látok počas 24 hodín, a to buď súčasne, alebo po sebe, napríklad Ferriproxu počas dňa a deferoxamínu počas noci) podporuje vyššie vylučovanie železa než pri používaní len jedného z týchto liekov. Dávky Ferriproxu podávané v rámci týchto štúdií boli od 50 do 100 mg/kg/deň a dávky deferoxamínu od 40 do 60 mg/kg/deň. Napriek tomu chelátová liečba nemusí ochrániť pred poškodením orgánov vyvolaným železom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách LA16-0102, LA-01 a LA08-9701 sa porovnávala účinnosť Ferriproxu s účinnosťou deferoxamínu na kontrolu sérových koncentrácií feritínu u pacientov s talasémiou vyžadujúcich transfúzie. Ferriprox a deferoxamín boli rovnocenné v stabilizácii alebo znižovaní ukladania železa v tele napriek kontinuálnemu transfúznemu podávaniu železa týmto pacientom (bez proporčného rozdielu u pacientov s negatívnym trendom sérového feritínu medzi dvomi liečebnými skupinami regresnou analýzou;  $p > 0,05$ ).

Na kvantifikáciu hromadenia železa v myokarde bola tiež použitá metóda zobrazovania magnetickou rezonanciou (MRI) T2\*. Preťaženie železom spôsobuje stratu signálu MRI T2\* v závislosti od koncentrácie, teda zvýšené železo v myokarde znižuje myokardiálne hodnoty MRI T2\*. Myokardiálne hodnoty MRI T2\* nižšie ako 20 ms predstavujú preťaženie srdca železom. Zvýšenie týchto hodnôt MRI T2\* počas liečby indikuje skutočnosť, že sa železo zo srdca odstraňuje. Pozitívna korelácia medzi hodnotami MRI T2\* a funkciou srdca (meranou pomocou ejekčnej frakcie ľavej srdcovej komory (LVEF)) je potvrdená.

V štúdiu LA16-0102 sa porovnávala účinnosť Ferriproxu s účinnosťou deferoxamínu na znižovanie preťaženia srdca železom a na zlepšenie jeho funkcie (meranej pomocou LVEF) u pacientov s talasémiou vyžadujúcich transfúzie. Šesťdesiatjeden pacientov s preťažením srdca železom, ktorí predtým podstúpili liečbu deferoxamínom, bolo randomizovaných do dvoch liečebných skupín, z ktorých jedna pokračovala v liečbe deferoxamínom (priemerná dávka 43 mg/kg/deň; N = 31) a druhá prešla na Ferriprox (priemerná dávka 92 mg/kg/deň; N = 29). Počas 12 mesiacov trvania štúdie sa Ferriprox ukázal lepším v znižovaní ukladania železa v srdci ako deferoxamín. U pacientov liečených Ferriproxom došlo k zlepšeniu srdcových hodnôt T2\* o viac ako 3 ms v porovnaní so zmenou približne o 1 ms u pacientov liečených deferoxamínom. Rovnako LVEF sa zo základnej úrovne zvýšila o  $3,07 \pm 3,58$  absolútnych jednotiek (%) v skupine s Ferriproxom a o  $0,32 \pm 3,38$  absolútnych jednotiek (%) v skupine s deferoxamínom (rozdiel medzi skupinami;  $p = 0,003$ ).

Štúdia LA12-9907 porovnávala prežívanie, incidenciu a progresiu kardiovaskulárneho ochorenia u 129 pacientov s talasemia major liečených Ferriproxom (N= 54) alebo deferoxamínom (N = 75) minimálne 4 roky. Kardiálne koncové body boli hodnotené echokardiogramom, elektrokardiogramom, klasifikácia NYHA a úmrtím na kardiovaskulárne ochorenie. Pri prvom hodnotení nebol medzi pacientmi so srdcovou dysfunkciou žiadny významný percentuálny rozdiel (13 % pre Ferriprox oproti 16 % pre deferoxamín). U žiadneho pacienta z pacientov so srdcovou dysfunkciou pri prvom hodnotení, ktorí boli liečení deferiprónom, nedošlo k zhoršeniu kardiovaskulárneho stavu, v porovnaní so štyrmi (33 %) pacientmi liečenými deferoxamínom, u ktorých k tomuto zhoršeniu došlo ( $p = 0,245$ ). Novo diagnostikovaná srdcová dysfunkcia sa vyskytla u 13 (20,6 %) pacientov liečených deferoxamínom a u 2 (4,3 %) pacientov liečených Ferriproxom, ktorí nemali žiadne kardiovaskulárne ochorenie pri prvom hodnotení ( $p = 0,013$ ). Celkový počet pacientov liečených Ferriproxom, ktorí vykazovali zhoršenie srdcovej dysfunkcie, bol nižší ako počet pacientov liečených deferoxamínom od prvého po posledné hodnotenie (4 % oproti 20 %,  $p = 0,007$ ).

Údaje z publikovanej literatúry sa zhodujú s výsledkami štúdií Apotex, ktoré potvrdzujú menší výskyt kardiovaskulárnych ochorení a/alebo zvýšené prežívanie u pacientov liečených Ferriproxom ako u pacientov liečených deferoxamínom.

Randomizované dvojito zaslepené skúšanie kontrolované placebom hodnotilo účinok súčasnej liečby Ferriproxom a deferoxamínom u pacientov s talasemia major, ktorí predtým dostávali štandardnú chelačnú monoterapiu so subkutánne podávaným deferoxamínom a u ktorých bola mierna až stredná záťaž srdca železom (T2\* myokardu z 8 na 20 ms). Po randomizácii dostávalo 32 pacientov deferoxamín (34,9 mg/kg/deň po dobu 5 dní za týždeň) a Ferriprox (75 mg/kg/deň) a 33 pacientov

dostávalo len deferoxamín (43,4 mg/kg/deň po dobu 5 dní za týždeň). Po jednom roku liečby v rámci štúdie bolo u pacientov so súbežnou chelačnou liečbou zaznamenané významne výraznejšie zníženie feritínu v sére (zníženie z 1 574  $\mu\text{g/l}$  na 598  $\mu\text{g/l}$  pri súbežnej liečbe verzus zníženie z 1 379  $\mu\text{g/l}$  na 1 146  $\mu\text{g/l}$  pri monoterapii deferoxamínom,  $p < 0,001$ ), významne výraznejšie zníženie preťaženia myokardu železom podľa posúdenia vychádzajúceho zo zvýšenia hodnôt MRI T2\* (zvýšenie z 11,7 ms na 17,7 ms pri súbežnej liečbe verzus zvýšenie z 12,4 ms na 15,7 ms u monoterapie deferoxamínom,  $p = 0,02$ ) a významne výraznejšie zníženie koncentrácie železa v pečeni, takisto posúdené zo zvýšenia hodnôt MRI T2\* (zvýšenie zo 4,9 ms na 10,7 ms pri súbežnej liečbe verzus zvýšenie zo 4,2 ms na 5,0 ms pri monoterapii deferoxamínom,  $p < 0,001$ ).

Cieľom štúdie LA37-1111 bolo posúdiť účinok monoterapeutických (33 mg/kg) a supratherapeutických (50 mg/kg) perorálnych dávok deferiprónu na dĺžku QT intervalu srdca u zdravých ľudí. Maximálny rozdiel medzi priemermi najmenších štvorcov (LS means) terapeutickú dávku a placebo bol 3,01 ms (95 % jednostranná horná hranica spoľahlivosti (UCL): 5,01 ms) a medzi priemermi najmenších štvorcov (LS means) supratherapeutickej dávky a placebo 5,23 ms (95 % jednostranná horná hranica spoľahlivosti (UCL): 7,19 ms). Jej záverom bolo, že Ferriprox nespôsobuje žiadne významné predlžovanie QT intervalu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Deferiprón sa rýchlo vstrebáva v horných častiach gastrointestinálneho traktu. Maximálna sérová koncentrácia sa dosahuje po 45 až 60 minútach po jednotlivých dávkach u pacienta nalačno. Tento čas môže byť predĺžený na 2 hodiny u pacienta po jedle.

Po dávke 25 mg/kg boli zaznamenané nižšie minimálne sérové koncentrácie u pacientov po jedle (85  $\mu\text{mol/l}$ ) ako u pacientov nalačno (126  $\mu\text{mol/l}$ ), hoci nedošlo k poklesu množstva absorbovaného deferiprónu ak bol užitý po jedle.

### Biotransformácia

Deferiprón sa metabolizuje hlavne na konjugát glukuronidu. Tento metabolit nemá schopnosť viazať železo vzhľadom na inaktiváciu 3-hydroxy skupiny deferiprónu. Maximálne sérové koncentrácie glukuronidu sa vyskytujú 2 až 3 hodiny po užití deferiprónu.

### Eliminácia

U ľudí sa deferiprón vylučuje hlavne obličkami, pričom sa uvádza, že 75% až 90% požitej dávky sa objaví v moči v prvých 24 hodinách vo forme voľného deferiprónu, glukuronidového metabolitu a komplexu deferiprón-železo. Bolo zaznamenané menlivé množstvo eliminácie stolicou. Eliminačný polčas u väčšiny pacientov je 2-3 hodiny.

### Porucha funkcie obličiek

Bola vykonaná otvorená nerandomizovaná klinická štúdia s paralelnými skupinami účastníkov s cieľom vyhodnotiť účinok narušených funkcií obličiek na bezpečnosť, znášateľnosť a farmakokinetiku jednej perorálnej dávky obsahujúcej 33 mg/kg Ferriproxu. Účastníci štúdie boli podľa odhadovanej miery glomerulárnej filtrácie (eGFR) rozdelení do 4 skupín: zdraví dobrovoľníci (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ľudia s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ľudia so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a ľudia s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Systémová expozícia deferiprónu a jeho metabolitu deferiprónu 3-O-glukuronidu bola posudzovaná podľa PK parametrov C<sub>max</sub> a AUC.

Bez ohľadu na stupeň poruchy funkcie obličiek bola väčšina dávky Ferriproxu vylučovaná močom v priebehu prvých 24 hodín, a to vo forme deferiprónu 3-O-glukuronidu. Nebol spozorovaný žiadny významný vplyv poruchy funkcie obličiek na systémovú expozíciu deferiprónu. Systémová expozícia neaktívneho 3-O-glukuronidu sa zvyšovala so znižujúcim sa eGFR. Na základe výsledkov tejto štúdie sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Ferriproxu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a farmakokinetika Ferriproxu u pacientov s chorobou obličiek v konečnom štádiu nie sú známe.

### Porucha funkcie pečene

Bola vykonaná otvorená nerandomizovaná klinická štúdia s paralelnými skupinami účastníkov s cieľom vyhodnotiť účinok narušených funkcií pečene na bezpečnosť, znášanlivosť a farmakokinetiku jednej perorálnej dávky obsahujúcej 33 mg/kg Ferriproxu. Účastníci štúdie boli podľa bodového skóre Childovej-Pughovej klasifikácie rozdelení do 3 skupín: zdraví dobrovoľníci, ľudia s miernou poruchou funkcie pečene (Trieda A: 5 – 6 bodov) a ľudia so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Trieda B: 7 – 9 bodov). Systémová expozícia deferiprónu a jeho metabolitu deferiprónu 3-*O*-glukuronidu bola posudzovaná podľa PK parametrov  $C_{max}$  a AUC. Hodnoty parametra AUC u deferiprónu sa medzi jednotlivými liečebnými skupinami nelíšili, ale hodnota  $C_{max}$  u ľudí s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi znížená o 20 %. Hodnoty parametra AUC u deferiprónu 3-*O*-glukuronidu boli znížené o 10 % a parametra  $C_{max}$  o 20 % u ľudí s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U jedného účastníka štúdie so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola spozorovaná závažná nežiaduca príhoda akútneho poškodenia pečene a obličiek. Na základe výsledkov tejto štúdie sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Ferriproxu u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku deferiprónu a deferiprónu 3-*O*-glukuronidu nebol posudzovaný. Bezpečnosť a farmakokinetika Ferriproxu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú známe.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické štúdie boli vykonané na zvieratách rôznych druhov vrátane myší, potkanov, králikov, psov a opíc.

Najčastejšími nálezmi u železom nepreťažených zvierat pri dávke 100 mg/kg/deň a vyššej boli hematologické účinky ako hypocelularita kostnej drene a pokles WBC, RBC resp. počtu krvných doštičiek v periférnej krvi.

U železom nepreťažených zvierat pri dávke 100 mg/kg/deň a vyššej boli zaznamenané atrofia týmusu, lymfatického tkaniva, semenníkov a hypertrofia nadobličiek.

Doteraz s deferiprónom neboli realizované žiadne štúdie karcinogenity na zvieratách. Genotoxický potenciál deferiprónu bol vyšetrovaný sadou *in vitro* a *in vivo* testov. Deferiprón nepreukázal priame mutagénne vlastnosti, avšak mal klastogénne charakteristiky v *in vitro* skúškach a *in vivo* u zvierat.

Deferiprón bol teratogénny a embryotoxický v reprodukčných štúdiách u železom nepreťažených tehotných potkanov a zajacov pri dávke prinajmenšom tak nízkej ako 25 mg/kg/deň. Nebol zaznamenaný žiadny vplyv na plodnosť alebo včasný embryonálny vývoj u železom nepreťažených samcov a samíc potkana, ktorým bol podávaný deferiprón orálne v dávkach pod 75 mg/kg dvakrát denne počas doby 28 dní (samci) alebo 2 týždne (samice) pred párením a až po dobu ukončenia (samce) alebo počas skorého tehotenstva (samice). V prípade samíc sa v dôsledku vplyvu na estrálny cyklus oddialil čas potvrdeného párenia pri všetkých testovaných dávkach.

Neboli robené prenatálne a postnatálne klinické štúdie na zvieratách.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Ferriprox 500 mg, filmom obalené tablety

Jadro tablety

Mikrokryštalická celulóza

Magneziumstearát

Koloidný oxid kremičitý

*Obal*  
Hypromelóza  
Makrogol  
Oxid titaničitý

Ferriprox 1000 mg, filmom obalené tablety

*Jadro tablety*  
Metylcelulóza USP A15LV  
Kros повідón  
Magneziumstearát

*Obal*  
Hypromelóza 2910 USP/EP  
Hydroxypropylcelulóza  
Makrogol  
Oxid titaničitý

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

Ferriprox 500 mg, filmom obalené tablety  
5 rokov.

Ferriprox 1000 mg, filmom obalené tablety  
4 rokov.  
Po prvom otvorení spotrebujte do 50 dní.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Ferriprox 500 mg, filmom obalené tablety  
Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Ferriprox 1000 mg, filmom obalené tablety  
Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.  
Udržiavajte fľaštičku pevne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Ferriprox 500 mg, filmom obalené tablety  
Fľaštička z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom odolným proti otvoreniu deťmi.  
Veľkosť balenia: 100 tabliet

Ferriprox 1000 mg, filmom obalené tablety  
Fľaštička z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s polypropylénovým uzáverom odolným proti otvoreniu deťmi a s pohlcovačom vlhkosti.  
Veľkosť balenia: 50 tabliet

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRACNÉ ČÍSLO**

Ferriprox 500 mg, filmom obalené tablety  
EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg, filmom obalené tablety  
EU/1/99/108/004

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. august 1999  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. august 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZOV LIEKU

Ferriprox 100 mg/ml perorálny roztok

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg deferiprónu (25 g deferiprónu v 250 ml a 50 g deferiprónu v 500 ml).

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 0,4 mg farbiva Sunset Yellow (E110).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číra kvapalina červeno-oranžovej farby.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Monoterapia Ferriproxom je indikovaná na liečbu preťaženia železom u pacientov s talasemia major, keď aktuálna chelačná liečba je kontraindikovaná alebo nedostatočná.

Ferriprox v kombinácii s inou chelačnou látkou (pozri časť 4.4) je indikovaný u pacientov s talasemia major, keď monoterapia akoukoľvek chelačnou látkou viažucou železo nie je účinná alebo keď prevencia alebo liečba život ohrozujúcich dôsledkov preťaženia železom (hlavne preťaženie srdca) opodstatňuje rýchlu alebo intenzívnu nápravu (pozri časť 4.2).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba deferiprónom má byť začatá a udržiavaná pod dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s talasémiou.

#### Dávkovanie

Deferiprón sa obvykle podáva perorálne v dávke 25 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne, v celkovej dennej dávke 75 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávkovanie podľa kilogramov telesnej hmotnosti má byť zaokrúhlené na násobok objemu 2,5 ml. Tabuľka nižšie uvádza odporúčané dávkovanie podľa telesnej hmotnosti v násobkoch 10 kg.

### Tabuľka dávkovania

Pre dosiahnutie približnej dávky 75 mg/kg/deň použite podľa hmotnosti pacienta objem odporúčaný v nasledujúcej tabuľke. Uvedené sú príklady telesnej hmotnosti v násobkoch 10 kg.

Telesná hmotnosť (kg)	Celková denná dávka (mg)	Dávka (mg, tri krát/deň)	ml perorálneho roztoku (tri krát/deň)
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

Celková denná dávka nad 100 mg/kg telesnej hmotnosti sa neodporúča kvôli možnému zvýšenému riziku nepriaznivého účinku lieku (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9).

### Prispôsobovanie dávkovania

Účinok lieku Ferriprox na zníženie nadbytku železa v tele je priamo ovplyvnený dávkou a stupňom preťaženia železom. Po začatí liečby Ferriproxom sa odporúča kontrolovať sérové koncentrácie feritínu alebo iné indikátory hromadenia železa v organizme každé dva až tri mesiace na dosiahnutie dlhodobej účinnosti chelačnej liečby v kontrole ukladania železa. Dávka sa musí prispôsobiť individuálnej odozve pacienta a cieľom liečby (udržiavanie alebo zníženie zaťaženia tela železom). Ak hladina feritínu v sére klesne pod 500 µg/l, je potrebné uvažovať o prerušení liečby deferiprónom.

### Prispôsobovanie dávkovania pri používaní s inými chelačnými látkami viažucimi železo

Pacientom, u ktorých monoterapia nie je dostatočná, možno použiť Ferriprox s deferoxamínom v štandardnej dávke (75 mg/kg/deň), ale nie viac ako 100 mg/kg/deň.

V prípade zlyhania srdca spôsobeného železom má byť Ferriprox pridaný k liečbe deferoxamínom, a to v množstve 75 – 100 mg/kg/deň. Treba si preštudovať informácie o deferoxamíne.

Súčasné používanie chelačných látok viažucich železo sa neodporúča u pacientov, ktorým hladina feritínu v sére klesne pod 500 µg/l. Je to kvôli riziku nadmerného odstránenia železa.

### Pediatrická populácia

O používaní deferiprónu u detí vo veku 6 až 10 rokov existujú obmedzené údaje a žiadne údaje neexistujú o používaní deferiprónu u detí vo veku menej ako 6 rokov.

### Porucha funkcie obličiek

Prispôsobovanie dávkovania nie je potrebné u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcií obličiek (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a farmakokinetika Ferriproxu u pacientov s chorobou obličiek v konečnom štádiu nie sú známe.

### Porucha funkcie pečene

Prispôsobovanie dávkovania nie je potrebné u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a farmakokinetika Ferriproxu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú známe.

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

## 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

- Anamnéza recidivujúcich epizód neutropénie.
- Anamnéza agranulocytózy.
- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Kojenie (pozri časť 4.6).
- Vzhľadom na neznámy mechanizmus, akým deferiprón vyvoláva neutropéniu, pacienti nesmú užívať lieky, u ktorých je známy vzťah k neutropénii, alebo ktoré môžu spôsobovať agranulocytózu (pozri časť 4.5).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri užívaní

##### Neutropénia/Agranulocytóza

**Deferiprón môže spôsobiť neutropéniu, vrátane agranulocytózy. Počet neutrofilov u pacienta sa odporúča monitorovať každý týždeň.**

V klinických štúdiách bolo týždenné monitorovanie počtu neutrofilov dostatočne účinné na zachytenie prípadov neutropénie alebo agranulocytózy a takéto epizódysa po prerušení liečby upravili. Ak sa u pacienta vyvinie počas liečby deferiprónom infekcia, liečba musí byť prerušená a počet neutrofilov monitorovaný častejšie. Pacient má byť oboznámený, že má okamžite hlásiť svojmu lekárovi akýkoľvek príznak infekcie, ako napr. horúčka, bolesti hrdla alebo chrípke podobné príznaky.

Odporúčaná starostlivosť prípadov neutropénie je popísaná nižšie. Pred začatím liečby deferiprónom sa odporúča, aby bol tento protokol o postupe k dispozícii.

Liečba deferiprónom sa nemá začať, ak je pacient neutropenický. Riziko agranulocytózy a neutropénie je vyššie, ak je základný absolútny počet neutrofilov (ANC) nižší ako  $1,5 \times 10^9/l$ .

##### V prípade neutropénie:

Poučte pacienta, aby ihneď prerušil liečbu deferiprónom a všetkými ďalšími liekmi, ktoré môžu spôsobovať neutropéniu. Pacientovi sa má odporučiť, aby obmedzil kontakt s ostatnými osobami a tým znížil riziko infekcie. Ihneď po diagnostikovaní takéhoto prípadu a potom denne je potrebné vyšetriť kompletný krvný obraz (CBC), počet bielych krviniek (WBC), korigovaný na prítomnosť retikulocytov, počet neutrofilov a počet krvných doštičiek. Odporúča sa po úprave neutropénie kontrolovať týždenne CBC, WBC, neutrofilov a krvných doštičiek ešte tri po sebe nasledujúce týždne, aby sme boli istí, že pacient sa vyliečil úplne. Ak sa súčasne s neutropéniou objaví nejaký príznak infekcie, je potrebné urobiť príslušné kultivácie a diagnostické vyšetrenia a nasadiť patričný terapeutický postup.

##### V prípade ťažkej neutropénie alebo agranulocytózy:

Postupujte podľa vyššie uvedených usmernení a začnite adekvátnu liečbu ako granulocyty stimulujúci faktor, ktorú začíname v deň, keď bola porucha potvrdená. Pokračujeme denne až kým sa stav neupraví. Zabezpečte ochrannú izoláciu a ak je potrebné, pacienta hospitalizujte.

O opakovanej liečbe sú dostupné len obmedzené informácie. Z tohto dôvodu v prípade neutropénie opakovanie liečby nie je odporúčané. V prípade agranulocytózy opakovanie liečby je kontraindikované.

##### Karcinogenita/mutagenita

S ohľadom na výsledky genotoxicity sa karcinogénny potenciál deferiprónu nedá vylúčiť (pozri časť 5.3).

##### Koncentrácia $Zn^{2+}$ v plazme

Odporúča sa monitorovanie koncentrácie plazmatického  $Zn^{2+}$  a doplnenie v prípade nedostatku.

##### HIV pozitívni alebo iní pacienti s oslabením imunitného systému

Nie sú dostupné údaje o užívaní deferiprónu u HIV pozitívnych pacientov a pacientov s oslabením imunitného systému. Vzhľadom na to, že deferiprón sa spája s neutropéniou a agranulocytózou, liečba

imunokompromitovaných pacientov nemá byť začatá, pokiaľ potenciálny úžitok neprevýši potenciálne riziko.

#### Porucha funkcie obličiek alebo pečene a fibróza pečene

O používaní deferiprónu u pacientov s chorobou obličiek v konečnom štádiu alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2). Treba venovať pozornosť pacientom s chorobou obličiek v konečnom štádiu alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene. U takýchto skupín pacientov majú byť počas liečby deferiprónom kontrolované funkcie obličiek a pečene. Ak pretrváva zvýšená hladina sérovej alanínaminotransferázy (ALT), je potrebné zvážiť prerušenie liečby deferiprónom.

U pacientov s talasémiou existuje spojitosť medzi fibrózou pečene a preťažením železom resp. hepatitídou C. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať zabezpečeniu optimálnej chelácie u pacientov s hepatitídou C. U týchto pacientov je odporúčané starostlivé monitorovanie histológie pečene.

#### Zmena farby moču

Pacientov je potrebné upozorniť, že moč môže byť sfarbený do červenohneda v dôsledku vylučovania komplexu železo-deferiprón.

#### Neurologické poruchy

Neurologické poruchy boli pozorované u detí, ktorým boli počas viacerých rokov podávané dávky 2,5- a viacnásobne vyššie, ako je maximálna odporúčaná dávka, ale boli pozorované aj pri podávaní štandardných dávok deferiprónu. Predpisujúce osoby musia mať na pamäti, že dávky nad 100 mg/kg/deň sa neodporúčajú. Ak sa spozorujú neurologické poruchy, deferiprón treba vysadiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

#### Kombinované používanie s inými chelačnými látkami viažucimi železo

Kombinovanú liečbu treba zvažovať na individuálnej báze. Treba pravidelne posudzovať odozvu na liečbu a dôkladne sledovať výskyt nežiadúcich udalostí. Úmrtia a život ohrozujúce stavy (spôsobené agranulocytózou) boli hlásené pri užívaní deferiprónu v kombinácii s deferoxamínom. Kombinovaná liečba s deferoxamínom sa neodporúča, keď postačuje monoterapia jednou z chelačných látok alebo keď hladina feritínu v sére klesne pod 500 µg/l. O kombinovanom používaní Ferriproxu a deferasiroxu je k dispozícii len obmedzené množstvo informácií a pri zvažovaní tejto kombinácie treba postupovať obozretne.

#### Pomocné látky

Ferriprox perorálny roztok obsahuje farbivo Sunset Yellow (E110), ktoré môže spôsobiť alergické reakcie.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vzhľadom na neznámy mechanizmus, akým deferiprón vyvoláva neutropéniu, pacienti nesmú užívať lieky, u ktorých je známy vzťah k neutropénii, alebo ktoré môžu spôsobovať agranulocytózu (pozri časť 4.3).

Vzhľadom k tomu, že deferiprón sa viaže na kovové katióny, existuje tu potenciál pre interakcie medzi deferiprónom a liekmi závislými na trojmocných katiónoch, ako sú napr. hliníkové antacidá. Preto nie je odporúčané sprievodné užívanie antacid na báze hliníka a deferiprónu.

Bezpečnosť súčasného užívania deferiprónu a vitamínu C nebola formálne preskúmaná. Na základe zaznamenaných nežiaducich interakcií, ktoré môžu nastať medzi deferoxamínom a vitamínom C, súčasné podávanie deferiprónu a vitamínu C vyžaduje opatrnosť.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití deferiprónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali toxický vplyv na reprodukciu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, treba informovať, aby sa predišlo tehotenstvu v dôsledku klastogénnych a teratogénnych vlastností lieku. Tieto ženy majú byť informované, aby používali antikoncepčné opatrenia a musia byť informované, aby okamžite prestali brať deferiprón, ak otehotnejú alebo plánujú otehotnieť (pozri časť 4.3).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa deferiprón vylučuje do materského mlieka. Neboli vykonané žiadne prenatálne a postnatálne reprodukčné štúdie na zvieratách. Deferiprón nesmú užívať dojčiace matky. Ak je liečba nevyhnutná, s kojením treba prestať (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Nebol zaznamenaný žiadny vplyv na plodnosť alebo včasný embryonálny vývoj u zvierat (pozri časť 5.3).

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Netýka sa.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami zaznamenanými v klinických štúdiách s deferiprónom sú nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha a chromatúria, ktoré sa vyskytli u viac ako 10% pacientov. Najzávažnejším nežiaducim účinkom zaznamenaným v klinických štúdiách s deferiprónom je agranulocytóza, definovaná ako absolútny počet neutrofilov  $< 0,5 \times 10^9/l$ , s incidenciou u približne 1% pacientov. Výskyt menej závažnej formy neutropénie bol pozorovaný u približne 5% pacientov.

### Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Frekvencie nežiaducich účinkov: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), neznáme (nedá sa odhadnúť z dostupných údajov).

<b>TRIEDA ORGÁNOVÝCH SYSTÉMOV</b>	<b>VEĽMI ČASTÉ (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>ČASTÉ (<math>\geq 1/100</math> AŽ <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>FREKVENCIA NIE JE ZNÁMA</b>
Poruchy krvi a lymfatického systému		Neutropénia Agranulocytóza	
Poruchy imunitného systému			Reakcie precitlivenosti
Poruchy metabolizmu a výživy		Zvýšená chuť do jedla	
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevolnosť Bolesť brucha Vracanie	Hnačka	
Poruchy kože a podkožného tkaniva			Vyrážka Žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia	
Poruchy obličiek a močových ciest	Chromatúria		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšenie pečenejých enzýmov	

### Popis vybraných nežiaducich účinkov

Najzávažnejším nežiaducim účinkom zaznamenaným v klinických štúdiách s deferiprónom je agranulocytóza (neutrofily  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), s incidenciou 1,1% (0,6 prípadov na 100 patiento-rokov liečby) (pozri časť 4.4). Pozorovaný výskyt menej závažnej formy neutropénie (neutrofily  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) je 4,9% (2,5 prípadov na 100 patiento-rokov). Tento výskyt by sa mal posudzovať v kontexte so zvýšenou incidenciou neutropénie u pacientov s talasémiou, hlavne u pacientov trpiacich hypersplenizmom.

U pacientov liečených deferiprónom boli zaznamenané epizódy hnačiek, najčastejšie mierne a prechodné. Gastrointestinálne účinky boli častejšie na začiatku liečby a u väčšiny pacientov vymizli v priebehu niekoľkých týždňov bez prerušenia liečby. U niektorých pacientov je účinné redukovať dávku deferiprónom a potom ju postupne zvyšovať na pôvodnú dávku. U pacientov liečených deferiprónom boli taktiež zaznamenané artropatie – od miernych bolestí jedného alebo viacerých kĺbov až po ťažkú artritídu s výpotkom a významným znížením hybnosti. Mierne artropatie sú obvykle prechodné.

U niektorých pacientov užívajúcich deferiprón boli zaznamenané zvýšené hladiny sérových pečenejých enzýmov. U väčšiny z týchto pacientov bolo zvýšenie asymptomatické a prechodné a vrátilo sa na pôvodné hodnoty bez prerušenia alebo zníženia dávky deferiprónu (pozri časť 4.4).

U niektorých pacientov sa vyskytla progresia fibrózy spojená so zvýšením záťaže železom alebo hepatítou C.

Nízka plazmatické hladina zinku bola asociovaná s deferiprónom len u menšiny pacientov. Hladiny sa normalizovali perorálnym užívaním zinku.

Neurologické poruchy (ako sú cerebelárne symptómy, dvojité videnie, laterálny nystagmus, spomalenie psychomotoriky, pohyby ruky a axiálna hypotónia) boli pozorované u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpisovaná dávka 2,5- a viacnásobne vyššia, ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň. V postmarketingovom období boli u detí liečených

štandardnými dávkami deferiprónu hlásené epizódy hypotónie, nestability, neschopnosti chodiť a hypertónie s neschopnosťou hýbať končatinami. Po vysadení deferiprónu neurologické poruchy postupne ustúpili (pozri časti 4.4 a 4.9).

Bezpečnostný profil kombinovanej liečby (deferiprónom a deferoxamínom) pozorovaný v klinických skúšaníach, známy z postmarketingovej praxe alebo publikovanej literatúry bol konzistentný s bezpečnostným profilom charakteristickým pre monoterapiu.

Údaje získané zo spoločnej bezpečnostnej databázy klinických skúšaní (expozícia monoterapii Ferriproxom u 1343 paciento-rokov a expozičia kombinácie Ferriproxu a deferoxamínu u 244 paciento-rokov) ukázali štatisticky významné ( $p < 0,05$ ) rozdiely vo výskyte nežiaducich reakcií založených na triede orgánových systémov „Poruchy srdca a srdcovej činnosti“, „Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva“ a „Poruchy obličiek a močových ciest“. Výskyt „porúch kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva“ a „porúch obličiek a močových ciest“ bol pri kombinovanej liečbe nižší než pri monoterapii. Výskyt „porúch srdca a srdcovej činnosti“ bol pri kombinovanej liečbe vyšší než pri monoterapii. Príčinou vyššej miery „porúch srdca a srdcovej činnosti“ hlásených počas kombinovanej liečby v porovnaní s monoterapiou bol pravdepodobne vyšší výskyt skorších porúch srdca a srdcovej činnosti u pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu. Je potrebné dôsledné sledovanie srdcových udalostí u pacientov s kombinovanou liečbou (pozri časť 4.4).

Výskyt nežiaducich reakcií u 18 detí a 97 dospelých osôb s kombinovanou liečbou sa medzi týmito dvomi vekovými skupinami významne nelíšil okrem výskytu artropatie (11,1 % u detí verzus žiadny prípad u dospelých osôb,  $p = 0,02$ ). Vyhodnotenie miery reakcií pri expozičii u 100 paciento-rokov ukázalo, že len miera hnačky bola významne vyššia u detí (11,1) než u dospelých osôb (2,0,  $p = 0,01$ ).

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## **4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania. Boli však pozorované neurologické poruchy (ako sú cerebelárne symptómy, dvojité videnie, laterálny nystagmus, spomalenie psychomotoriky, pohyby ruky a axiálna hypotónia) u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpisovaná dávka 2,5-násobne vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň. Po vysadení deferiprónu neurologické poruchy postupne ustúpili.

V prípade predávkovania je nevyhnutný dôsledný klinický dohľad nad pacientom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Chelátotvorné látky so železom, ATC kód: V03AC02

#### Mechanizmus účinku

Liečivom je deferiprón (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4-ón), dvojzubý ligand, ktorý sa viaže na železo v molárnom pomere 3:1.

#### Farmakodynamické účinky

Klinické štúdie preukázali, že Ferriprox je účinný v podpore vylučovania železa a dávka 25 mg/kg trikrát denne môže zabrániť progresii ukladania železa, ktoré sa hodnotí podľa hladiny feritínu v sére u pacientov s talasémiou vyžadujúcich transfúzie. Údaje z publikovanej literatúry o štúdiách rovnováhy železa u pacientov s talasemia major ukazujú, že súčasné používanie Ferriproxu a deferoxamínu

(spoločné podávanie obidvoch chelačných látok počas 24 hodín, a to buď súčasne, alebo po sebe, napríklad Ferriproxu počas dňa a deferoxamínu počas noci) podporuje vyššie vylučovanie železa než pri používaní len jedného z týchto liekov. Dávky Ferriproxu podávané v rámci týchto štúdií boli od 50 do 100 mg/kg/deň a dávky deferoxamínu od 40 do 60 mg/kg/deň. Napriek tomu chelátová liečba nemusí ochrániť pred poškodením orgánov vyvolaným železom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách LA16-0102, LA-01 a LA08-9701 sa porovnávala účinnosť Ferriproxu s účinnosťou deferoxamínu na kontrolu sérových koncentrácií feritínu u pacientov s talasémiou vyžadujúcich transfúzie. Ferriprox a deferoxamín boli rovnocenné v stabilizácii alebo znižovaní ukladania železa v tele napriek kontinuálnemu transfúznemu podávaniu železa týmto pacientom (bez proporčného rozdielu u pacientov s negatívnym trendom sérového feritínu medzi dvomi liečebnými skupinami regresnou analýzou;  $p > 0,05$ ).

Na kvantifikáciu hromadenia železa v myokarde bola tiež použitá metóda zobrazovania magnetickou rezonanciou (MRI) T2\*. Preťaženie železom spôsobuje stratu signálu MRI T2\* v závislosti od koncentrácie, teda zvýšené železo v myokarde znižuje myokardiálne hodnoty MRI T2\*. Myokardiálne hodnoty MRI T2\* nižšie ako 20 ms predstavujú preťaženie srdca železom. Zvýšenie týchto hodnôt MRI T2\* počas liečby indikuje skutočnosť, že sa železo zo srdca odstraňuje. Pozitívna korelácia medzi hodnotami MRI T2\* a funkciou srdca (meranou pomocou ejekčnej frakcie ľavej srdcovej komory (LVEF)) je potvrdená.

V štúdiu LA16-0102 sa porovnávala účinnosť Ferriproxu s účinnosťou deferoxamínu na znižovanie preťaženia srdca železom a na zlepšenie jeho funkcie (meranej pomocou LVEF) u pacientov s talasémiou vyžadujúcich transfúzie. Šesťdesiatjeden pacientov s preťažením srdca železom, ktorí predtým podstúpili liečbu deferoxamínom, bolo randomizovaných do dvoch liečebných skupín, z ktorých jedna pokračovala v liečbe deferoxamínom (priemerná dávka 43 mg/kg/deň; N = 31) a druhá prešla na Ferriprox (priemerná dávka 92 mg/kg/deň; N = 29). Počas 12 mesiacov trvania štúdie sa Ferriprox ukázal lepším v znižovaní ukladania železa v srdci ako deferoxamín. U pacientov liečených Ferriproxom došlo k zlepšeniu srdcových hodnôt T2\* o viac ako 3 ms v porovnaní so zmenou približne o 1 ms u pacientov liečených deferoxamínom. Rovnako LVEF sa zo základnej úrovne zvýšila o  $3,07 \pm 3,58$  absolútnych jednotiek (%) v skupine s Ferriproxom a o  $0,32 \pm 3,38$  absolútnych jednotiek (%) v skupine s deferoxamínom (rozdiel medzi skupinami;  $p = 0,003$ ).

Štúdia LA12-9907 porovnávala prežívanie, incidenciu a progresiu kardiovaskulárneho ochorenia u 129 pacientov s talasemia major liečených Ferriproxom (N= 54) alebo deferoxamínom (N = 75) minimálne 4 roky. Kardiálne koncové body boli hodnotené echokardiogramom, elektrokardiogramom, klasifikácia NYHA a úmrtím na kardiovaskulárne ochorenie. Pri prvom hodnotení nebol medzi pacientmi so srdcovou dysfunkciou žiadny významný percentuálny rozdiel (13 % pre Ferriprox oproti 16 % pre deferoxamín). U žiadneho pacienta z pacientov so srdcovou dysfunkciou pri prvom hodnotení, ktorí boli liečení deferiprónom, nedošlo k zhoršeniu kardiovaskulárneho stavu, v porovnaní so štyrmi (33 %) pacientmi liečenými deferoxamínom, u ktorých k tomuto zhoršeniu došlo ( $p = 0,245$ ). Novo diagnostikovaná srdcová dysfunkcia sa vyskytla u 13 (20,6 %) pacientov liečených deferoxamínom a u 2 (4,3 %) pacientov liečených Ferriproxom, ktorí nemali žiadne kardiovaskulárne ochorenie pri prvom hodnotení ( $p = 0,013$ ). Celkový počet pacientov liečených Ferriproxom, ktorí vykazovali zhoršenie srdcovej dysfunkcie, bol nižší ako počet pacientov liečených deferoxamínom od prvého po posledné hodnotenie (4 % oproti 20 %,  $p = 0,007$ ).

Údaje z publikovanej literatúry sa zhodujú s výsledkami štúdií Apotex, ktoré potvrdzujú menší výskyt kardiovaskulárnych ochorení a/alebo zvýšené prežívanie u pacientov liečených Ferriproxom ako u pacientov liečených deferoxamínom.

Randomizované dvojito zaslepené skúšanie kontrolované placebom hodnotilo účinok súčasnej liečby Ferriproxom a deferoxamínom u pacientov s talasemia major, ktorí predtým dostávali štandardnú chelačnú monoterapiu so subkutánne podávaným deferoxamínom a u ktorých bola mierna až stredná záťaž srdca železom (T2\* myokardu z 8 na 20 ms). Po randomizácii dostávalo 32 pacientov deferoxamín (34,9 mg/kg/deň po dobu 5 dní za týždeň) a Ferriprox (75 mg/kg/deň) a 33 pacientov

dostávalo len deferoxamín (43,4 mg/kg/deň po dobu 5 dní za týždeň). Po jednom roku liečby v rámci štúdie bolo u pacientov so súbežnou chelačnou liečbou zaznamenané významne výraznejšie zníženie feritínu v sére (zníženie z 1 574  $\mu\text{g/l}$  na 598  $\mu\text{g/l}$  pri súbežnej liečbe verzus zníženie z 1 379  $\mu\text{g/l}$  na 1 146  $\mu\text{g/l}$  pri monoterapii deferoxamínom,  $p < 0,001$ ), významne výraznejšie zníženie preťaženia myokardu železom podľa posúdenia vychádzajúceho zo zvýšenia hodnôt MRI T2\* (zvýšenie z 11,7 ms na 17,7 ms pri súbežnej liečbe verzus zvýšenie z 12,4 ms na 15,7 ms u monoterapie deferoxamínom,  $p = 0,02$ ) a významne výraznejšie zníženie koncentrácie železa v pečeni, takisto posúdené zo zvýšenia hodnôt MRI T2\* (zvýšenie zo 4,9 ms na 10,7 ms pri súbežnej liečbe verzus zvýšenie zo 4,2 ms na 5,0 ms pri monoterapii deferoxamínom,  $p < 0,001$ ).

Cieľom štúdie LA37-1111 bolo posúdiť účinok monoterapeutických (33 mg/kg) a supratherapeutických (50 mg/kg) perorálnych dávok deferiprónu na dĺžku QT intervalu srdca u zdravých ľudí. Maximálny rozdiel medzi priemermi najmenších štvorcov (LS means) terapeutickú dávku a placebo bol 3,01 ms (95 % jednostranná horná hranica spoľahlivosti (UCL): 5,01 ms) a medzi priemermi najmenších štvorcov (LS means) supratherapeutickej dávky a placebo 5,23 ms (95 % jednostranná horná hranica spoľahlivosti (UCL): 7,19 ms). Jej záverom bolo, že Ferriprox nespôsobuje žiadne významné predĺžovanie QT intervalu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Deferiprón sa rýchlo vstrebáva v horných častiach gastrointestinálneho traktu. Maximálna sérová koncentrácia sa dosahuje po 45 až 60 minútach po jednotlivých dávkach u pacienta nalačno. Tento čas môže byť predĺžený na 2 hodiny u pacienta po jedle.

Po dávke 25 mg/kg boli zaznamenané nižšie minimálne sérové koncentrácie u pacientov po jedle (85  $\mu\text{mol/l}$ ) ako u pacientov nalačno (126  $\mu\text{mol/l}$ ), hoci nedošlo k poklesu množstva absorbovaného deferiprónu ak bol užitý po jedle.

### Biotransformácia

Deferiprón sa metabolizuje hlavne na konjugát glukuronidu. Tento metabolit nemá schopnosť viazať železo vzhľadom na inaktiváciu 3-hydroxy skupiny deferiprónu. Maximálne sérové koncentrácie glukuronidu sa vyskytujú 2 až 3 hodiny po užití deferiprónu.

### Eliminácia

U ľudí sa deferiprón vylučuje hlavne obličkami, pričom sa uvádza, že 75% až 90% požitej dávky sa objaví v moči v prvých 24 hodinách vo forme voľného deferiprónu, glukuronidového metabolitu a komplexu deferiprón-železo. Bolo zaznamenané menlivé množstvo eliminácie stolicou. Eliminačný polčas u väčšiny pacientov je 2-3 hodiny.

### Porucha funkcie obličiek

Bola vykonaná otvorená nerandomizovaná klinická štúdia s paralelnými skupinami účastníkov s cieľom vyhodnotiť účinok narušených funkcií obličiek na bezpečnosť, znášanlivosť a farmakokinetiku jednej perorálnej dávky obsahujúcej 33 mg/kg Ferriproxu. Účastníci štúdie boli podľa odhadovanej miery glomerulárnej filtrácie (eGFR) rozdelení do 4 skupín: zdraví dobrovoľníci (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ľudia s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ľudia so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a ľudia s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Systémová expozícia deferiprónu a jeho metabolitu deferiprónu 3-O-glukuronidu bola posudzovaná podľa PK parametrov C<sub>max</sub> a AUC.

Bez ohľadu na stupeň poruchy funkcie obličiek bola väčšina dávky Ferriproxu vylučovaná močom v priebehu prvých 24 hodín, a to vo forme deferiprónu 3-O-glukuronidu. Nebol spozorovaný žiadny významný vplyv poruchy funkcie obličiek na systémovú expozíciu deferiprónu. Systémová expozícia neaktívneho 3-O-glukuronidu sa zvyšovala so znižujúcim sa eGFR. Na základe výsledkov tejto štúdie sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Ferriproxu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a farmakokinetika Ferriproxu u pacientov s chorobou obličiek v konečnom štádiu nie sú známe.

### Porucha funkcie pečene

Bola vykonaná otvorená nerandomizovaná klinická štúdia s paralelnými skupinami účastníkov s cieľom vyhodnotiť účinok narušených funkcií pečene na bezpečnosť, znášanosť a farmakokinetiku jednej perorálnej dávky obsahujúcej 33 mg/kg Ferriproxu. Účastníci štúdie boli podľa bodového skóre Childovej-Pughovej klasifikácie rozdelení do 3 skupín: zdraví dobrovoľníci, ľudia s miernou poruchou funkcie pečene (Trieda A: 5 – 6 bodov) a ľudia so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Trieda B: 7 – 9 bodov). Systémová expozícia deferiprónu a jeho metabolitu deferiprónu 3-*O*-glukuronidu bola posudzovaná podľa PK parametrov  $C_{max}$  a AUC. Hodnoty parametra AUC u deferiprónu sa medzi jednotlivými liečebnými skupinami nelíšili, ale hodnota  $C_{max}$  u ľudí s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi znížená o 20 %. Hodnoty parametra AUC u deferiprónu 3-*O*-glukuronidu boli znížené o 10 % a parametra  $C_{max}$  o 20 % u ľudí s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U jedného účastníka štúdie so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola spozorovaná závažná nežiaduca príhoda akútneho poškodenia pečene a obličiek. Na základe výsledkov tejto štúdie sa nevyžaduje žiadna úprava dávky Ferriproxu u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku deferiprónu a deferiprónu 3-*O*-glukuronidu nebol posudzovaný. Bezpečnosť a farmakokinetika Ferriproxu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú známe.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické štúdie boli vykonané na zvieratách rôznych druhov vrátane myší, potkanov, králikov, psov a opíc.

Najčastejšími nálezmi u železom nepreťažených zvierat pri dávke 100 mg/kg/deň a vyššej boli hematologické účinky ako hypocelularita kostnej drene a pokles WBC, RBC resp. počtu krvných doštičiek v periférnej krvi.

U železom nepreťažených zvierat pri dávke 100 mg/kg/deň a vyššej boli zaznamenané atrofia týmusu, lymfatického tkaniva, semenníkov a hypertrofia nadobličiek.

Doteraz s deferiprónom neboli realizované žiadne štúdie karcinogenity na zvieratách. Genotoxický potenciál deferiprónu bol vyšetrovaný sadou *in vitro* a *in vivo* testov. Deferiprón nepreukázal priame mutagénne vlastnosti, avšak mal klastogénne charakteristiky v *in vitro* skúškach a *in vivo* u zvierat.

Deferiprón bol teratogénny a embryotoxický v reprodukčných štúdiách u železom nepreťažených tehotných potkanov a zajacov pri dávke prinajmenšom tak nízkej ako 25 mg/kg/deň. Nebol zaznamenaný žiadny vplyv na plodnosť alebo včasný embryonálny vývoj u železom nepreťažených samcov a samíc potkana, ktorým bol podávaný deferiprón orálne v dávkach pod 75 mg/kg dvakrát denne počas doby 28 dní (samci) alebo 2 týždne (samice) pred párením a až po dobu ukončenia (samce) alebo počas skorého tehotenstva (samice). V prípade samíc sa v dôsledku vplyvu na estrálny cyklus oddialil čas potvrdeného párenia pri všetkých testovaných dávkach.

Neboli robené prenatálne a postnatálne klinické štúdie na zvieratách.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

čistená voda  
hydroxyetylcelulóza  
glycerol (E422)  
kyselina chlorovodíková, koncentrovaná, na úpravu pH  
umelá višňová príchuť

mätový olej  
oranžová žlt' (E110)  
sukralóza (E955)

## **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

## **6.3 Čas použiteľnosti**

3 rokov.

Po prvom otvorení spotrebujte do 35 dní.

## **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Fľaša jantárovej farby z polyetyléntereftalátu (PET) s bezpečnostným detským uzáverom (polypropylén) a odmerným uzáverom s dávkovacou stupnicou (polypropylén).

Každé balenie obsahuje jednu fľašu obsahujúcu 250 ml alebo 500 ml perorálneho roztoku.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

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

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIE REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 25. august 1999

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. august 2009

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

### Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii je povinný poskytnúť pacientovi/opatrovateľovi v každom balení pomocnú kartu s pripomenutím, ktorej text sa uvádza v písomnej informácii pre používateľa.

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**FLEAŠA SO 100 TABLETAMI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ferriprox 500 mg filmom obalené tablety  
deferiprón

**2. LIEČIVO/ LIEČIVÁ**

Jedna tableta obsahuje 500 mg deferiprónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/108/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRILLOVOM PÍSME**

Ferriprox 500 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**FLEŠIACH S OBJEMOM 250 ML ALEBO 500 ML**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ferriprox 100 mg/ml perorálny roztok  
deferiprón

**2. LIEČIVO/ LIEČIVÁ**

Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg deferiprónu (25 g deferiprónu v 250 ml).  
Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg deferiprónu (50 g deferiprónu v 500 ml).

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje farbivo oranžovú žlt' (E110); ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii.

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

250 ml perorálny roztok  
500 ml perorálny roztok

**5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 35 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajúce pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ****11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ferriprox 100 mg/ml

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE A VNÚTORNOM OBALE**

**FLEAŠA SO 50 TABLETAMI**

**1. NÁZOV LIEKU**

Ferriprox 1000 mg filmom obalené tablety  
deferiprón

**2. LIEČIVO/ LIEČIVÁ**

Jedna tableta obsahuje 1000 mg deferiprónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

50 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA/CESTY PODANIA**

Na vnútorné použitie

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE/UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

Po prvom otvorení spotrebujte do 50 dní.

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Udržiavajte fľaštičku tesne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/99/108/004

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Ferriprox 1000 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

### Ferriprox 500 mg filmom obalené tablety deferiprón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- K tejto písomnej informácii je pripojená pomocná kartička pre pacienta/opatrovateľa. Kartičku oddel'te od písomnej informácie, vypl'te, starostlivo si ju prečítajte a noste ju so sebou.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ferriprox a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ferriprox
3. Ako užívať Ferriprox
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ferriprox
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Ferriprox a na čo sa používa

Ferriprox obsahuje účinnú látku deferiprón. Ferriprox je chelačná látka viažuca železo, to je typ lieku, ktorý odstraňuje nadbytočné železo z tela.

Ferriprox sa používa na liečbu preťaženia železom spôsobeného častými transfúziami u pacientov s talasemia major, keď aktuálna chelačná liečba je kontraindikovaná alebo nedostatočná.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ferriprox

##### Neužívajte Ferriprox

- ak ste alergický na deferiprón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte anamnézu opakovaných epizód neutropénie (nízky počet bielych krviniek (neutrofilov)).
- ak máte anamnézu agranulocytózy (veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov)).
- ak v súčasnej dobe beriete lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu alebo agranulocytózu (pozri časť „Iné lieky a Ferriprox“).
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

##### Upozornenia a opatrenia

- najvážnejší vedľajší účinok, ku ktorému môže dôjsť počas užívania Ferriproxu, je veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov). K tomuto stavu, známemu ako ťažká neutropénia alebo agranulocytóza, došlo u 1 až 2 zo 100 ľudí, ktorí v klinických štúdiách užívali Ferriprox. Keďže biele krvinky pomáhajú v boji proti infekcii, nízky počet neutrofilov vás môže vystaviť riziku, že sa u vás vyvinie vážna a eventuálne život ohrozujúca infekcia. Pre monitorovanie neutropénie vás lekár požiada, aby ste si počas liečby Ferriproxom nechali pravidelne každý týždeň urobiť krvný test (za účelom kontroly počtu bielych krviniek). Je pre vás veľmi dôležité, aby ste sa dostavili na všetky tieto vyšetrenia. Pozrite si prosím pomocnú kartičku pre pacienta/opatrovateľa, ktorá je

priložená k tejto písomnej informácii pre používateľa. Okamžite oznámte svojmu lekárovi akékoľvek príznaky infekcie, ako napr. horúčka, bolesť v hrdle alebo príznaky podobné chrípke.

- Ak ste HIV pozitívna osoba alebo funkcia vašej pečene je závažne zhoršená, lekár vám môže odporučiť ďalšie testy.

Váš lekár vás tiež požiada, aby ste sa podrobili testu za účelom monitorovania zaťaženia železom. Okrem toho vás môže požiadať, aby ste sa podrobili biopsii pečene.

### **Iné lieky a Ferriprox**

Neberte lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu alebo agranulocytózu (pozri sekciu „Neužívajte Ferriprox“). Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Počas užívania Ferriproxu neberte antacidá s obsahom hliníka .

Užívanie vitamínu C s Ferriproxom najskôr prekonzultujte s vaším lekárom alebo lekárnikom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo pokúšate otehotnieť. Tento liek môže vážne poškodiť vaše dieťa. Pokiaľ užívate Ferriprox, musíte užívať účinnú antikoncepciu. Opýtajte sa lekára, ktorá metóda je pre vás najlepšia. Ak počas užívania Ferriproxu otehotniete, okamžite prestaňte užívať liek a oznámte to svojmu lekárovi.

Neužívajte Ferriprox, kým dojčíte. Pozrite si pomocnú kartičku pre pacienta/opatrovateľa pripojenú k tejto písomnej informácii.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Netýka sa.

## **3. Ako užívať Ferriprox**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Množstvo Ferriproxu, ktoré užívate závisí od vašej hmotnosti. Zvyčajná dávka je 25 mg/kg, 3 krát denne, do celkovej dávky 75 mg/kg. Celková denná dávka nemá presiahnuť 100 mg/kg. Prvú dávku zoberte ráno. Druhú dávku zoberte na obed a tretiu večer. Ferriprox možno užívať s jedlom alebo bez jedla; avšak, ľahšie si zapamätáte, že máte užívať Ferriprox, ak ho budete užívať s jedlom.

### **Ak užijete viac Ferriprox, ako máte**

Neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania Ferriproxom. Ak náhodou užijete dávku väčšiu ako predpísanú, musíte sa spojiť so svojim lekárom.

### **Ak zabudnete užiť Ferriprox**

Ferriprox bude najúčinnjší, ak nevynecháte žiadnu dávku. Ak zabudnete jednu dávku, užite ju hneď ako si na to spomeniete a ďalšiu dávku ako obvykle. Ak zabudnete užiť viac ako jednu dávku, neužívajte dvojitzú dávku za účelom doplnenia zabudnutých jednotlivých dávok, ale pokračujte v normálnom pravidelnom užívaní. Nemeňte dennú dávku bez predchádzajúcej porady s lekárom.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejším vedľajším účinkom Ferriproxu je veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov). Tento stav známy ako závažná neutropénia alebo agranulocytóza sa u ľudí, ktorí brali Ferriprox v

rámci klinických štúdií, vyskytol v 1 až 2 prípadoch zo 100. Nízky počet bielych krviniek môže byť spojený s vážnou, potenciálne život ohrozujúcou infekciou. Okamžite svojho lekára oboznámte s akýmikoľvek príznakmi infekcie ako napríklad: horúčka, bolesť hrdla alebo príznaky podobné chrípke.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 pacienta z 10):

- bolesť brucha
- nevoľnosť
- zvracanie
- sfarbenie moču dočervena/dohneda

Ak pociťujete nevoľnosť alebo vraciate, môže vám pomôcť, ak budete brať Ferriprox spolu s jedlom. Sfarbenie moču je veľmi častý účinok a je neškodný.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať 1 z 10 pacientov):

- nízky počet bielych krviniek (agranulocytóza a neutropénia)
- bolesť hlavy
- hnačka
- zvýšenie pečeňových enzýmov
- únava
- zvýšenie chuti do jedla

**Neznáme** (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- alergické reakcie vrátane kožnej vyrážky alebo žihľavky

Prípady bolesti kĺbov a opuchov v rozsahu od miernej bolesti jedného alebo viacerých kĺbov až po vážne postihnutie. Vo väčšine prípadov bolesť zmizla ešte počas toho, ako pacienti pokračovali v užívaní Ferriproxu.

Neurologické poruchy (ako sú tremory, poruchy chôdze, dvojité videnie, vôľou neovplyviteľná svalová kontrakcia, problémy s koordináciou pohybov) boli hlásené u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpisovaná dávka dvoj- a viacnásobne vyššia, ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň, a boli pozorované aj u detí liečených štandardnými dávkami deferiprónu. Po vysadení Ferriproxu symptómy postupne ustúpili.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Ferriprox**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Ferriprox obsahuje

Liečivo je deferiprón. Každá 500 mg tableta obsahuje 500 mg deferiprónu.

Ďalšie zložky sú: *Jadro tablety*: mikrokryštalická celulóza, magneziumstearát, koloidný oxid kremičitý. *Obal*: hypromelóza, makrogol, oxid titaničitý.

### Ako vyzerá Ferriprox a obsah balenia

Ferriprox 500 mg sú biele až sivobiele tablety tvaru kapsuly, potiahnuté filmom, ktoré majú na jednej strane vytlačený nápis „APO“ a „500“ rozdelený na polovicu, druhá strana je hladká. Tablety majú deliacu ryhu a sú politeľné. Ferriprox je balený vo fľašiach po 100 tabliet.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Chiesi Bulgaria Ltd.  
Тел.: +359 29236524

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 2880 6119

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

#### **Österreich**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Ferriprox 100 mg/ml perorálny roztok deferiprón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- K tejto písomnej informácii je pripojená pomocná kartička pre pacienta/opatrovateľa. Kartičku oddel'te od písomnej informácie, vypl'te, starostlivo si ju prečítajte a noste ju so sebou.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ferriprox a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ferriprox
3. Ako užívať Ferriprox
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ferriprox
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Ferriprox a na čo sa používa

Ferriprox obsahuje účinnú látku deferiprón. Ferriprox je chelačná látka viažuca železo, to je typ lieku, ktorý odstraňuje nadbytočné železo z tela.

Ferriprox sa používa na liečbu preťaženia železom spôsobeného častými transfúziami u pacientov s talasemiou major, keď aktuálna chelačná liečba je kontraindikovaná alebo nedostatočná.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ferriprox

**Neužívajte Ferriprox**

- ak ste alergický na deferiprón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte anamnézu opakovaných epizód neutropénie (nizky počet bielych krviniek (neutrofilov)).
- ak máte anamnézu agranulocytózy (veľmi nizky počet bielych krviniek (neutrofilov)).
- ak v súčasnej dobe beriete lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu alebo agranulocytózu (pozri časť „Iné lieky a Ferriprox“).
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

**Upozornenia a opatrenia**

- najvážnejší vedľajší účinok, ku ktorému môže dôjsť počas užívania Ferriproxu, je veľmi nizky počet bielych krviniek (neutrofilov). K tomuto stavu, známemu ako ťažká neutropénia alebo agranulocytóza, došlo u 1 až 2 zo 100 ľudí, ktorí v klinických štúdiách užívali Ferriprox. Keďže biele krvinky pomáhajú v boji proti infekcii, nizky počet neutrofilov vás môže vystaviť riziku, že sa u vás vyvinie vážna a eventuálne život ohrozujúca infekcia. Pre monitorovanie neutropénie vás lekár požiada, aby ste si počas liečby Ferriproxom nechali pravidelne každý týždeň urobiť krvný test (za účelom kontroly počtu bielych krviniek). Je pre vás veľmi dôležité, aby ste sa dostavili na všetky tieto vyšetrenia. Pozrite si prosím pomocnú kartičku pre pacienta/opatrovateľa, ktorá je

priložená k tejto písomnej informácii pre používateľa. Okamžite oznámte svojmu lekárovi akékoľvek príznaky infekcie, ako napr. horúčka, bolesť v hrdle alebo príznaky podobné chrípke.

- Ak ste HIV pozitívna osoba alebo funkcia vašej pečene je závažne zhoršená, lekár vám môže odporučiť ďalšie testy.

Váš lekár vás tiež požiada, aby ste sa podrobili testu za účelom monitorovania zaťaženia železom. Okrem toho vás môže požiadať, aby ste sa podrobili biopsii pečene.

### **Iné lieky a Ferriprox**

Neberte lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu alebo agranulocytózu (pozri sekciu „Neužívajte Ferriprox“). Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Počas užívania Ferriproxu neberte antacidá s obsahom hliníka .

Užívanie vitamínu C s Ferriproxom najskôr prekonzultujte s vašim lekárom alebo lekárnikom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo pokúšate otehotnieť. Tento liek môže vážne poškodiť vaše dieťa. Pokiaľ užívate Ferriprox, musíte užívať účinnú antikoncepciu. Opýtajte sa lekára, ktorá metóda je pre vás najlepšia. Ak počas užívania Ferriproxu otehotníte, okamžite prestaňte užívať liek a oznámte to svojmu lekárovi.

Neužívajte Ferriprox, kým dojčíte. Pozrite si pomocnú kartičku pre pacienta/opatrovateľa pripojenú k tejto písomnej informácii.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Netýka sa.

### **Dôležité informácie o niektorých zložkách Ferriproxu**

Ferriprox perorálny roztok obsahuje farbivo oranžovú žlt' (E110), ktoré môže spôsobiť alergické reakcie.

## **3. Ako užívať Ferriprox**

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Množstvo Ferriproxu, ktoré užívate závisí od Vašej hmotnosti. Zvyčajná dávka je 25 mg/kg, 3 krát denne, do celkovej dávky 75 mg/kg. Celková denná dávka nemá presiahnuť 100 mg/kg. Na stanovenie objemu predpísaného Vaším lekárom použijete odmerný uzáver. Prvú dávku zoberte ráno. Druhú dávku zoberte na obed a tretiu večer. Ferriprox možno užívať s jedlom alebo bez jedla; avšak, ľahšie si zapamätáte, že máte užívať Ferriprox, ak ho budete užívať s jedlom.

### **Ak užijete viac Ferriprox, ako máte**

Neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania Ferriproxom. Ak náhodou užijete dávku väčšiu ako predpísanú, musíte sa spojiť so svojim lekárom.

### **Ak zabudnete užiť Ferriprox**

Ferriprox bude najúčinnjší, ak nevynecháte žiadnu dávku. Ak zabudnete jednu dávku, užite ju hneď ako si na to spomeniete a ďalšiu dávku ako obvykle. Ak zabudnete užiť viac ako jednu dávku, neužívajte dvojité dávky za účelom doplnenia zabudnutých jednotlivých dávok, ale pokračujte v normálnom pravidelnom užívaní. Nemeňte dennú dávku bez predchádzajúcej porady s lekárom.

#### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Najzávažnejším vedľajším účinkom Ferriproxu je veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov). Tento stav známy ako závažná neutropénia alebo agranulocytóza sa u ľudí, ktorí brali Ferriprox v rámci klinických štúdií, vyskytol v 1 až 2 prípadoch zo 100. Nízky počet bielych krviniek môže byť spojený s vážnou, potenciálne život ohrozujúcou infekciou. Okamžite svojho lekára oboznámte s akýmikoľvek príznakmi infekcie ako napríklad: horúčka, bolesť hrdla alebo príznaky podobné chrípke.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 pacienta z 10):

- bolesť brucha
- nevoľnosť
- zvracanie
- sfarbenie moču dočervena/dohneda

Ak pocítujete nevoľnosť alebo vraciate, môže vám pomôcť, ak budete brať Ferriprox spolu s jedlom. Sfarbenie moču je veľmi častý účinok a je neškodný.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať 1 až 10 pacientov zo 100):

- nízky počet bielych krviniek (agranulocytóza a neutropénia)
- bolesť hlavy
- hnačka
- zvýšenie pečeňových enzýmov
- únava
- zvýšenie chuti do jedla

**Neznáme** (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- alergické reakcie vrátane kožnej vyrážky alebo žihľavky

Prípady bolesti kĺbov a opuchov v rozsahu od miernej bolesti jedného alebo viacerých kĺbov až po vážne postihnutie. Vo väčšine prípadov bolesť zmizla ešte počas toho, ako pacienti pokračovali v užívaní Ferriproxu.

Neurologické poruchy (ako sú tremory, poruchy chôdze, dvojité videnie, vôľou neovplyviteľná svalová kontrakcia, problémy s koordináciou pohybov) boli hlásené u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpísovaná dávka dvoj- a viacnásobne vyššia, ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň, a boli pozorované aj u detí liečených štandardnými dávkami deferiprónu. Po vysadení Ferriproxu symptómy postupne ustúpili.

#### Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

#### 5. Ako uchovávať Ferriprox

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP.

Po prvom otvorení spotrebujte do 35 dní. Uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Ferriprox obsahuje

Liečivo je Deferiprón. Jeden ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg Deferiprónu.

Ďalšie pomocné látky: čistená voda; hydroxyetylcelulóza; glycerol (E422); kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (na úpravu pH); umelá višňová príchuť; mäťový olej; oranžová žlt' (E110); sukralóza (E955).

### Ako vyzerá Ferriprox a obsah balenia

Ferriprox perorálny roztok je číra kvapalina červeno-oranžovej farby. Ferriprox je balený vo fľašiach s objemom 250 ml alebo 500 ml.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

Chiesi Bulgaria Ltd.  
Тел.: +359 29236524

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 2880 6119

#### Eesti

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

#### Norge

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

**Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

**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

**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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Písomná informácia pre používateľa

### Ferriprox 1000 mg filmom obalené tablety deferiprón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- K tejto písomnej informácii je pripojená pomocná kartička pre pacienta/opatrovateľa. Kartičku oddel'te od písomnej informácie, vypl'te, starostlivo si ju prečítajte a noste ju so sebou.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Ferriprox a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ferriprox
3. Ako užívať Ferriprox
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ferriprox
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### 1. Čo je Ferriprox a na čo sa používa

Ferriprox obsahuje účinnú látku deferiprón. Ferriprox je chelačná látka viažuca železo, to je typ lieku, ktorý odstraňuje nadbytočné železo z tela.

Ferriprox sa používa na liečbu preťaženia železom spôsobeného častými transfúziami u pacientov s talasemiou major, keď aktuálna chelačná liečba je kontraindikovaná alebo nedostatočná.

#### 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ferriprox

##### Neužívajte Ferriprox

- ak ste alergický na deferiprón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte anamnézu opakovaných epizód neutropénie (nízky počet bielych krviniek (neutrofilov)).
- ak máte anamnézu agranulocytózy (veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov)).
- ak v súčasnej dobe beriete lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu alebo agranulocytózu (pozri časť „Iné lieky a Ferriprox“).
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

##### Upozornenia a opatrenia

- najväčší vedľajší účinok, ku ktorému môže dôjsť počas užívania Ferriproxu, je veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov). K tomuto stavu, známemu ako ťažká neutropénia alebo agranulocytóza, došlo u 1 až 2 zo 100 ľudí, ktorí v klinických štúdiách užívali Ferriprox. Keďže biele krvinky pomáhajú v boji proti infekcii, nízky počet neutrofilov vás môže vystaviť riziku, že sa u vás vyvinie vážna a eventuálne život ohrozujúca infekcia. Pre monitorovanie neutropénie vás lekár požiada, aby ste si počas liečby Ferriproxom nechali pravidelne každý týždeň urobiť krvný test (za účelom kontroly počtu bielych krviniek). Je pre vás veľmi dôležité, aby ste sa dostavili na všetky tieto vyšetrenia. Pozrite si prosím pomocnú kartičku pre pacienta/opatrovateľa, ktorá je

priložená k tejto písomnej informácii pre používateľa. Okamžite oznámte svojmu lekárovi akékoľvek príznaky infekcie, ako napr. horúčka, bolesť v hrdle alebo príznaky podobné chrípke.

- Ak ste HIV pozitívna osoba alebo funkcia vašej pečene je závažne zhoršená, lekár vám môže odporučiť ďalšie testy.

Váš lekár vás tiež požiada, aby ste sa podrobili testu za účelom monitorovania zaťaženia železom. Okrem toho vás môže požiadať, aby ste sa podrobili biopsii pečene.

### **Iné lieky a Ferriprox**

Neberte lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu alebo agranulocytózu (pozri sekciu „Neužívajte Ferriprox“). Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Počas užívania Ferriproxu neberte antacidá s obsahom hliníka .

Užívanie vitamínu C s Ferriproxom najskôr prekonzultujte s vaším lekárom alebo lekárnikom.

### **Tehotenstvo a dojčenie**

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo pokúšate otehotnieť. Tento liek môže vážne poškodiť vaše dieťa. Pokiaľ užívate Ferriprox, musíte užívať účinnú antikoncepciu. Opýtajte sa lekára, ktorá metóda je pre vás najlepšia. Ak počas užívania Ferriproxu otehotníte, okamžite prestaňte užívať liek a oznámte to svojmu lekárovi.

Neužívajte Ferriprox, kým dojdíte. Pozrite si pomocnú kartičku pre pacienta/opatrovateľa pripojenú k tejto písomnej informácii.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Netýka sa.

## **3. Ako užívať Ferriprox**

Vždy užívajte tento liek Ferriprox presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Množstvo Ferriproxu, ktoré užívate závisí od vašej hmotnosti. Zvyčajná dávka je 25 mg/kg, 3 krát denne, do celkovej dávky 75 mg/kg. Celková denná dávka nemá presiahnuť 100 mg/kg. Prvú dávku zoberte ráno. Druhú dávku zoberte na obed a tretiu večer. Ferriprox možno užívať s jedlom alebo bez jedla; avšak, ľahšie si zapamätáte, že máte užívať Ferriprox, ak ho budete užívať s jedlom.

### **Ak užijete viac Ferriprox, ako máte**

Neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania Ferriproxom. Ak náhodou užijete dávku väčšiu ako predpísanú, musíte sa spojiť so svojim lekárom.

### **Ak zabudnete užiť Ferriprox**

Ferriprox bude najúčinnjší, ak nevynecháte žiadnu dávku. Ak zabudnete jednu dávku, užite ju hneď ako si na to spomeniete a ďalšiu dávku ako obvykle. Ak zabudnete užiť viac ako jednu dávku, neužívajte dvojitzú dávku za účelom doplnenia zabudnutých jednotlivých dávok, ale pokračujte v normálnom pravidelnom užívaní. Nemeňte dennú dávku bez predchádzajúcej porady s lekárom.

## **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejším vedľajším účinkom Ferriproxu je veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov). Tento stav známy ako závažná neutropénia alebo agranulocytóza sa u ľudí, ktorí brali Ferriprox v

rámci klinických štúdií, vyskytol v 1 až 2 prípadoch zo 100. Nízky počet bielych krviniek môže byť spojený s vážnou, potenciálne život ohrozujúcou infekciou. Okamžite svojho lekára oboznámte s akýmikoľvek príznakmi infekcie ako napríklad: horúčka, bolesť hrdla alebo príznaky podobné chrípke.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 pacienta z 10):

- bolesť brucha
- nevoľnosť
- zvracanie
- sfarbenie moču dočervena/dohneda

Ak pociťujete nevoľnosť alebo vraciate, môže vám pomôcť, ak budete brať Ferriprox spolu s jedlom. Sfarbenie moču je veľmi častý účinok a je neškodný.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať 1 až 10 pacientov zo 100):

- nízky počet bielych krviniek (agranulocytóza a neutropénia)
- bolesť hlavy
- hnačka
- zvýšenie pečeňových enzýmov
- únava
- zvýšenie chuti do jedla

**Neznáme** (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- alergické reakcie vrátane kožnej vyrážky alebo žihľavky

Prípady bolesti kĺbov a opuchov v rozsahu od miernej bolesti jedného alebo viacerých kĺbov až po vážne postihnutie. Vo väčšine prípadov bolesť zmizla ešte počas toho, ako pacienti pokračovali v užívaní Ferriproxu.

Neurologické poruchy (ako sú tremory, poruchy chôdze, dvojité videnie, vôľou neovplyviteľná svalová kontrakcia, problémy s koordináciou pohybov) boli hlásené u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpisovaná dávka dvoj- a viacnásobne vyššia, ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň, a boli pozorované aj u detí liečených štandardnými dávkami deferiprónu. Po vysadení Ferriproxu symptómy postupne ustúpili.

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Ferriprox**

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a škatuli po EXP.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C. Udržiavajte fľaštičku tesne uzavretú na ochranu pred vlhkosťou. Po prvom otvorení spotrebujte do 50 dní.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### Čo Ferriprox obsahuje

Liečivo je deferiprón. Každá 1000 mg tableta obsahuje 1000 mg deferiprónu.

Ďalšie zložky sú: *Jadro tablety*: metylcelulóza, krospovidón, magneziumstearát. *Obal*: hypromelóza, hydroxypropylcelulóza, makrogol, oxid titaničitý.

### Ako vyzerá Ferriprox a obsah balenia

Ferriprox 1000 mg sú biele až sivobiele tablety tvaru kapsuly, potiahnuté filmom, ktoré majú na jednej strane vytlačený nápis „APO“ a „1000“ rozdelený na polovicu, druhá strana je hladká. Tablety majú deliacu ryhu a sú politelné. Ferriprox je balený vo fľaštičkách s 50 tabletami.

### Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Držiteľ rozhodnutia o registrácii:

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

Výrobca:

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte, prosím, miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

#### België/Belgique/Belgien

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

#### Lietuva

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

#### България

Chiesi Bulgaria Ltd.  
Тел.: +359 29236524

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Česká republika

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

#### Magyarország

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

#### Danmark

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

#### Malta

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

#### Deutschland

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

#### Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 2880 6119

#### Eesti

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

#### Norge

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

#### Ελλάδα

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

#### Österreich

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v .**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry  
<http://www.ema.europa.eu>.

**POMOCNÁ KARTIČKA PRE PACIENTA / OPATROVATEĽA**

<p>((predná strana obálky))</p> <p><b>Dôležité bezpečnostné upozornenia pre pacientov užívajúcich Ferriprox (deferiprón)</b></p> <p>Predpisujúci lekár: _____</p> <p>Tel. č.: _____</p>	<p>((zadná strana obálky))</p> <p><b>ŽENY VO FERTILNOM VEKU</b></p> <p>Neužívajte Ferriprox, ak ste tehotná alebo sa pokúšate otehotnieť. Užívanie Ferriproxu počas tehotenstva môže spôsobiť vážne poškodenie Vášho nenarodeného dieťaťa.</p> <p>Počas užívania Ferriproxu musíte používať spoľahlivú antikoncepciu. Poradte sa s Vaším lekárom, aké metóda je pre Vás najvhodnejšia. Ak počas užívania Ferriproxu otehotníte, okamžite prestaňte liek užívať a oznámte to svojmu lekárovi. Neužívajte Ferriprox, ak dojčíte.</p>
<p>((vnútorná strana 1))</p> <p><b>SLEDOVANIE POČTU BIELYCH KRVINIEK POČAS UŽÍVANIA FERRIPROXU</b></p> <p>Existuje malá možnosť, že sa u Vás počas užívania Ferriproxu vyvinie agranulocytóza (veľmi nízky počet bielych krviniek), čo môže viesť k vážnym infekciám. Aj keď agranulocytóza postihuje iba 1 až 2 užívateľov zo 100, je dôležité, aby ste si pravidelne monitorovali krv.</p>	<p>((vnútorná strana 2))</p> <p>Dodržiavajte nasledovné opatrenia:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pravidelne každý týždeň podstúpte vyšetrenie krvi.</li><li>2. Ak sa u Vás vyskytne horúčka, bolesti v hrdle alebo máte príznaky podobné chrípke, okamžite kontaktujte svojho lekára.</li></ol>