

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## **1. IME ZDRAVILA**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete  
Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje 500 mg deferiprona.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete  
Ena tableta vsebuje 1000 mg deferiprona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

filmsko obložena tableta

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete  
Bele do sivobelega, filmsko obložene tablete v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zarezka »500«, druga stran je gladka. Tableta ima razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete  
Bele do sivobelega, filmsko obložene tablete v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zarezka »1000«, druga stran je gladka. Tableta ima razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Monoterapija z zdravilom Ferriprox je indicirana za zdravljenje preobremenjenosti z železom pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

Zdravilo Ferriprox je v kombinaciji z drugim kelatorjem (glejte poglavje 4.4) indicirano pri bolnikih s talasemijo major, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem železa neučinkovita, ali kadar preprečevanje ali zdravljenje življenjsko nevarnih posledic preobremenitve z železom (predvsem srčne preobremenitve) opravičuje hiter ali intenziven popravek (glejte poglavje 4.2).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z deferipronom naj uvede in nadzira zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s talasemijo.

#### Odmerjanje

Deferipron se najpogosteje predpisuje v odmerku 25 mg/kg telesne mase, peroralno, trikrat na dan, največji skupni dnevni odmerek je 75 mg/kg telesne mase. Odmerek na kilogram telesne mase naj se izračuna do najbližje polovice tablete natančno. Priporočljive odmerke za telesne mase na vsakih 10 kg najdete v spodnjih preglednicah.

Za doseganje odmerka 75 mg/kg/dan glede na telesno maso bolnika uporabite število tablet po naslednjih preglednicah. Navedeni so primeri telesnih mas s koraki po 10 kg.

**Preglednica odmerkov za filmsko obložene tablete Ferriprox 500 mg**

Telesna masa (kg)	Skupni dnevni odmerek (mg)	Odmerek (mg/trikrat/dan)	Število tablet (trikrat/dan)
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

**Preglednica odmerkov za filmsko obložene tablete Ferriprox 1000 mg**

Telesna masa (kg)	Skupni dnevni odmerek (mg)	Število 1000 mg tablet*		
		Zjutraj	Opoldne	Zvečer
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

\*število tablet zaokroženo na najbližjo polovico tablete

Skupni dnevni odmerek nad 100 mg/kg telesne mase ni priporočen zaradi možnega zvečanega tveganja za neželene učinke (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

**Prilagoditev odmerka**

Na učinkovitost zdravila Ferriprox pri zmanjševanju količine železa v telesu neposredno vplivata odmerek in stopnja presežne količine železa. Po pričetku terapije z zdravilom Ferriprox je priporočljivo koncentracijo serumskega feritina ali drugih pokazateljev količine železa v telesu meriti na vsake dva do tri mesece, da se lahko določi dolgotrajno učinkovitost zdravljenja s kelacijo pri nadzorovanju količine železa v telesu. Odmerek naj se prilagodi odzivu posameznika in terapevtskim ciljem (vzdrževanje ali zmanjševanje prekomerne količine železa v telesu). Če raven feritina v serumu pade pod 500 µg/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

**Prilagoditve odmerka pri uporabi z drugimi kelatorji železa**

Pri bolnikih, pri katerih je monoterapija neprimerna, se zdravilo Ferriprox lahko uporablja z deferoksaminom v standardnem odmerku (75 mg/kg/dan), vendar ne sme preseči 100 mg/kg/dan.

V primeru srčnega popuščanja zaradi železa je treba terapiji z deferoksaminom dodati zdravilo Ferriprox 75–100 mg/kg/dan. Preučiti je treba informacije o deferoksaminu.

Sočasna uporaba kelatorjev železa ni priporočljiva pri bolnikih, pri katerih je vrednost feritina v serumu padla pod 500 µg/l, saj obstaja nevarnost prekomerne odstranitve železa.

**Pediatrična populacija**

Podatki o uporabi deferiprona pri otrocih med 6 in 10 leti so omejeni, pri otrocih, mlajših od 6 let, pa podatkov o uporabi deferiprona ni.

#### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

#### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

#### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Anamneza ponavljajočih se epizod nevtropenije
- Anamneza agranulocitoze
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- Dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Nevtropenija/agranulocitoza

**Dokazano je, da deferipron povzroča nevtropenijo, tudi agranulocitozo. Vsak teden je treba pregledati število nevtrofilcev.**

V kliničnih preskušanjih se je tedensko spremljanje števila nevtrofilcev izkazalo za učinkovito pri odkrivanju primerov nevtropenije in agranulocitoze, te epizode pa so izzvenele po prekinitvi zdravljenja. Če se pri bolniku, ki jemlje deferipron, razvije okužba, se mora zdravljenje prekiniti in pogosteje preveriti število nevtrofilcev. Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma obvestijo zdravnika o vseh simptomih, ki kažejo na okužbo, kot so zvišana telesna temperatura, vneta grlo ali simptomi, podobni gripi.

Predlagan postopek obravnave primerov nevtropenije je opisan spodaj. Priporočamo, da se ta postopek izpelje, preden se pri katerem koli bolniku uvede zdravljenje z deferipronom.

Če ima bolnik nevtropenijo, zdravljenja z deferipronom ne smemo začeti. Nevarnost agranulocitoze in nevtropenije je višja, če je osnovno absolutno nevtrofilno število (ANC) manjše od  $1,5 \times 10^9/l$ .

#### V primeru nevtropenije:

Bolnika opozorite na takojšnje prenehanje jemanje deferiprona in vseh drugih zdravil, ki bi lahko povzročila nevtropenijo. Bolniku svetujte, naj omeji stike z ljudmi in tako zmanjša tveganje za okužbo. Nemudoma po diagnozi nevtropenije izvedite preiskavo kompletne krvne slike s številom levkocitov, korigiranim za nukleirane eritrocite, številom nevtrofilcev in trombocitov. Te preiskave ponavljajte vsak dan. Priporočljivo je, da se po okrevanju od nevtropenije opravljajo tedenske preiskave kompletne krvne slike, števila levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov tri tedne zaporedoma. S tem se zagotovi, da bolnik popolnoma okreva. Če se hkrati z nevtropenijo pojavijo kakršnikoli znaki okužbe, je treba odvzeti kužnine za kulturo, opraviti primerne diagnostične postopke ter vpeljati primerno zdravljenje.

#### V primeru resne nevtropenije oziroma agranulocitoze:

Upoštevajte zgornja navodila in dajajte ustrezno zdravljenje, kot so npr. kolonije granulocitov stimulirajoči faktorji. Zdravljenje pričnite na dan odkritja dogodka, nato pa ga dajajte dnevno, dokler

se stanje ne popravi. Zagotovite izolacijo bolnika in bolnika hospitalizirajte, če je to klinično indicirano.

O ponovni uporabi zdravila je na voljo malo podatkov. Zato se v primeru nevtropenije ponovna uporaba ne priporoča. V primeru agranulocitoze je ponovna uporaba kontraindicirana.

#### Karcinogenost/mutagenost

Glede na rezultate genotoksičnosti se ne izključuje možnosti karcinogenega delovanja deferiprona (glejte poglavje 5.3).

#### Plazemske koncentracije $Zn^{2+}$

Priporočljivo je spremljanje plazemske koncentracije  $Zn^{2+}$  in tudi dopolnjevanje v primeru pomanjkanja.

#### Bolniki, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem

Ni podatkov o uporabi deferiprona pri bolnikih, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem. Deferipron je povezan z nevtropenijo in agranulocitozo, zato se zdravljenja ne sme uvesti pri bolnikih ki imajo prizadet imunski sistem, razen če potencialne koristi prevladajo nad tveganji.

#### Bolniki z motnjami v delovanju jeter oziroma ledvic in fibrozo jeter

O uporabi deferiprona pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo jetrno okvaro podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo okvarjenim delovanjem jeter je potrebna previdnost. Pri teh populacijah bolnikov je treba med zdravljenjem z deferipronom spremljati delovanje ledvic in jeter. Če se vrednost serumske alanin-aminotransferaze (ALT) neprekinjeno zvišuje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

Pri bolnikih s talasemijo je dokazana povezava med fibrozo jeter in prekomerno količino železa v telesu in/ali hepatitisom C. Posebno pozorno je potrebno preveriti, da je keliranje železa pri bolnikih s hepatitisom C optimalno. Pri teh bolnikih je priporočljivo pazljivo histološko nadzorovanje jeter.

#### Sprememba barve urina

Bolnike je potrebno poučiti o možnosti, da lahko njihov urin postane rdečkastorjavo obarvan zaradi izločanja kompleksa železo-deferipron.

#### Nevrološke motnje

Nevrološke motnje so opazili pri otrocih, ki so jih nekaj let zdravili z več kot 2,5-kratnim najvišjim priporočenim odmerkom, opazili pa so jih tudi pri standardnih odmerkih deferiprona. Predpisovalci zdravila se morajo zavedati, da uporaba odmerkov, večjih od 100 mg/kg/dan, ni priporočljiva. Če se pojavijo nevrološke motnje, je treba prenehati z uporabo deferiprona (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

#### Sočasna uporaba z drugimi kelatorji železa

Za sočasno zdravljenje se je treba odločiti na podlagi vsakega posameznega primera. Odziv bolnika na zdravljenje je treba periodično ocenjevati in pozorno spremljati pojav neželenih učinkov. Pri sočasnem zdravljenju z deferipronom in deferoksaminom so poročali o smrtnih žrtvah in življenjsko nevarnih situacijah, ki jih povzročajo agranulocitoze. Sočasno zdravljenje z deferoksaminom ni priporočljivo, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem ustrezna ali če feritin v serumu pade pod 500  $\mu\text{g/l}$ . O sočasni uporabi zdravila Ferriprox in deferasiroksa so na voljo le omejeni podatki, zato je potrebna previdnost pri odločanju o uvedbi takega zdravljenja.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.3).

Ker pa se deferipron veže na kovinske katione, obstaja možnost interakcij med deferipronom in zdravili s trivalentnimi kationi, kot so antacidi, ki vsebujejo aluminijeve spojine. Zato ni priporočljivo sočasno jemanje antacidov, ki vsebujejo aluminijeve spojine, in deferiprona.

Varnost sočasne uporabe deferiprona in vitamina C ni preučena. Na podlagi poročil o možni interakciji med deferoksaminom in vitaminom C se svetuje dodatna previdnost pri sočasnem dajanju deferiprona in vitamina C.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

##### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi deferiprona pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja deferiprona (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo zaradi klastogenih in teratogenih lastnosti zdravila. Svetovati jim je treba uporabo ustrezne kontracepcije in takojšnje prenehanje uporabe deferiprona, če zanosijo ali načrtujejo zanositev (glejte poglavje 4.3).

##### Dojenje

Ni znano, ali se deferipron izloča v materino mleko. Na živalih ni bilo izvedenih prenatalnih in postnatalnih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja. Deferiprona ne smejo jemati doječe matere. Če je zdravljenje neizogibno, je treba prenehati z dojenjem (glejte poglavje 4.3).

##### Plodnost

Učinki na plodnost ali zgodnji razvoj ploda pri živalih niso bile zabeležene (glejte poglavje 5.3).

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Podatek ni potreben.

#### **4.8 Neželeni učinki**

##### Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogosteje omenjeni stranski učinki med terapijo pri kliničnem testiranju z deferipronom pri več kot 10 % vseh pacientov so bili slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in kromaturija. Najhujši stranski učinek pri kliničnih testiranjih z deferipronom je bila agranulocitoza, določena z absolutno količino nevtrofilcev manjšo od  $0,5 \times 10^9/l$ , do katere je prišlo pri približno 1% pacientov. Manj hude epizode nevtropenije so bile opažene pri približno 5 % pacientov.

### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Pogostost neželenih učinkov: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>KLASIFIKACIJA PO ORGANSKIH SISTEMIH</b>	<b>ZELO POGOSTI (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>POGOSTI (<math>\geq 1/100</math> DO <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>NEZNANA POGOSTOST</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija agranulocitoza	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit	
Bolezni živčevja		glavobol	
Bolezni prebavil	navzea abdominalna bolečina bruhanje	diarea	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj koprivnica
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v sklepih	
Bolezni sečil	kromaturija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	
Preiskave		povišane vrednosti jetrnih encimov	

### Opis izbranih neželenih dogodkov

Najresnejši neželen učinek zdravljenja v kliničnem preskušanju deferiprona je bila agranulocitoza (vrednost nevtrofilcev  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) s pojavnostjo 1,1 % (0,6 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let zdravljenja) (glejte poglavje 4.4). Opažena pojavnost manj resne oblike nevtropenije (vrednost nevtrofilcev  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) je 4,9 % (2,5 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let). To stopnjo je potrebno upoštevati v kontekstu osnovno povečane pojavnosti nevtropenije pri bolnikih s talasemijo, predvsem pri tistih s hipersplenizmom.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, je bila opažena tudi driska, večinoma blaga in prehodnega značaja. Učinki na prebavila so pogostejši na začetku zdravljenja z deferipronom in v večini primerov izzvenijo v nekaj tednih, ne da bi prekinili zdravljenje. Pri nekaterih bolnikih je koristno zmanjšati odmerek deferiprona in ga nato zopet zvišati na predhodni odmerek. Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, so poročali tudi o artropatijah, ki so variirale od blage bolečine v enem ali več sklepih do resnega artritisa z izcedkom in znatno omejeno gibljivostjo. Blage artropatije so na splošno prehodne.

Povečana količina serumskih encimov v jetrih je bila opažena pri nekaterih pacientih, ki jemljejo deferipron. Pri večini teh bolnikov je bilo povečanje asimptomatsko in prehodno. Vrednosti so se vrnile na osnovno raven brez prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja odmerka deferiprona (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih je prišlo do napredovanja fibroze, povezane s povečanjem obremenitve z železom ali s hepatitisom C.

Pri manjšem številu bolnikov so pri jemanju deferiprona ugotovili nizke plazemske vrednosti cinka. Vrednosti so se normalizirale s peroralnim dopolnjevanjem cinka.

Nevrološke motnje (kot so cerebelarni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena psihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5-kratni največji priporočen odmerek 100 mg/kg/dan. V obdobju trženja zdravila so pri otrocih, ki so prejeli standardne odmerke deferiprona, poročali o epizodah

hipotonije, nestabilnosti, nezmožnosti za hojo in hipertonijske z nezmožnostjo gibanja udov. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Varnostni profil sočasnega zdravljenja (deferiprona in deferoksamina), ki so ga opazili v kliničnih preskušanjih, pri izkušnjah v času trženja zdravila ali v objavljeni literaturi, se je skladal s tistim, ki je značilen za monoterapijo.

Podatki iz združenih varnostnih podatkov iz kliničnih preskušanj (1343 bolnikov-let izpostavljenosti monoterapiji s Ferriproksom in 244 bolnikov-let izpostavljenosti Ferriproksu in deferoksaminu) so pokazali statistično značilne razlike ( $p < 0,05$ ) v pojavnosti neželenih učinkov glede na organske sisteme, in sicer za »srčne bolezni«, »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil«. Pojavnost »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil« je bila nižja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo, medtem ko je bila pojavnost »srčnih bolezni« višja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo. Višja stopnja »srčnih bolezni«, o katerih so poročali med kombinirano terapijo, v primerjavi z monoterapijo, je verjetno posledica večje pojavnosti obstoječih srčnih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano terapijo. Pri bolnikih s kombiniranim zdravljenjem je potrebno skrbno spremljanje srčnih dogodkov (glejte poglavje 4.4).

Pojavnost neželenih učinkov pri 18 otrocih in 97 odraslih, zdravljenih s kombinirano terapijo, se med starostnima skupinama ni bistveno razlikovala, razen v pojavnosti artropatije (11,1 % pri otrocih v primerjavi z 0 % pri odraslih,  $p = 0,02$ ). Ocena stopnje reakcij na 100 bolnikov-let izpostavljenosti je pokazala, da je le stopnja driske bistveno višja pri otrocih (11,1) kot pri odraslih (2,0,  $p = 0,01$ ).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja. Nevrološke motnje (kot so cerebelarni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena psihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5-kratni največji priporočen odmerek, 100 mg/kg/dan. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona.

V primeru prevelikega odmerjanja je potreben skrben klinični nadzor bolnika.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Kelirajzoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC02

#### Mehanizem delovanja

Zdravilna učinkovina je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentaten ligand, ki veže železo v molskem razmerju 3:1.

#### Farmakodinamski učinki

Klinične študije so pokazale, da je Ferriprox učinkovit pri spodbujanju izločanja železa in da lahko odmerek 25 mg/kg trikrat na dan prepreči naraščanje akumulacije železa (ocenjeno z merjenjem serumskega feritina) pri bolnikih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Podatki iz objavljene literature o raziskavah ravnovesja železa pri bolnikih s talasemijo major kažejo, da je uporaba zdravila Ferriprox sočasno z deferoksaminom (sočasna uporaba obeh kelatorjev v istem dnevu, bodisi hkrati



bodisi zaporedoma; npr. Ferriprox podnevi in deferoksamin ponoči) spodbuja večje izločanje železa kot samo uporaba ene vrste zdravila. Odmerki zdravila Ferriprox v teh študijah so se gibali v razponu od 50 do 100 mg/kg/dan in odmerki deferoksamina od 40 do 60 mg/kg/dan. Vendar pa ni zanesljivo, da bo terapija s keliranjem zaščitila organe pred poškodbami, ki jih povzroča železo.

#### Klinična učinkovitost in varnost

V študijah LA16-0102, LA-01 in LA08-9701 so primerjali učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri nadziranju serumskega feritina pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Ferriprox in deferoksamin sta si bila enakovredna pri stabilizaciji ali zmanjševanju količine železa v telesu navkljub neprekinjeni transfuzijski aplikaciji železa pri teh pacientih (brez razlike v deležu pacientov z negativno tendenco pri serumskem feritinu med dvema obravnavanima skupinama pri analizi regresije;  $p > 0,05$ ).

Tudi metoda magnetne resonance (MRI), T2\*, je bila uporabljena za določitev količine miokardnega železa. Zaradi presežne količine železa pride do izgube signala pri MRI T2\*, ki je odvisen od nasičenosti; na ta način povečana količina miokardnega železa zmanjša vrednosti MRI T2\*. Miokardne vrednosti MRI T2\*, ki znašajo manj kot 20 ms, kažejo, da gre za presežno količino železa v srcu. Povečanje MRI T2\* med zdravljenjem nakazuje, da se železo odstranjuje iz srca. Ugotovljena je bila pozitivna odvisnost med vrednostmi MRI T2\* in srčno funkcijo (izmerjeno z iztisnim deležem levega prekata (LVEF)).

V študiji LA16-0102 je bila primerjana učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine kardialnega železa in izboljševanju delovanja srca (izmerjeno z LVEF) pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Naključno so izbrali 61 pacientov s presežno količino kardialnega železa, ki so se prej zdravili z deferoksaminom, da so nadaljevali z deferoksaminom (povprečen odmerek 43 mg/kg/dan; N=31) ali pa prešli na Ferriprox (povprečen odmerek 92 mg/kg/dan; N = 29). V času dvanajstmesečne študije se je Ferriprox izkazal za učinkovitejšega od deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine železa v srcu. Prišlo je do izboljšanja v srčnem T2\* za več kot 3 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox v primerjavi s spremembo približno 1 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom. Hkrati se je LVEF povečal z osnovnega nivoja za  $3,07 \pm 3,58$  absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala Ferriprox, in za  $0,32 \pm 3,38$  absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala deferoksamin (razlika med skupinama;  $p = 0,003$ ).

Študija LA12-9907 je primerjala obstoj, pojav in napredovanje srčne bolezni pri 129 pacientih z veliko talasemijo, ki so jih vsaj 4 leta zdravili z zdravilom Ferriprox (N = 54) ali deferoksaminom (N = 75). Srčne mejne vrednosti so določili z ehokardiogramom, elektrokardiogramom in po klasifikaciji organizacije New York Heart Association ter smrti zaradi srčne bolezni. Znatna razlika v deležu pacientov s kardialno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni bila opažena (13 % pri Ferriproxu proti 16 % pri deferoksaminu). Pri pacientih s srčno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni prišlo do poslabšanja srčnega statusa ( $p = 0,245$ ), če so jih zdravili z deferiproxom, v primerjavi s štirimi (33 %), ki so se zdravili z deferoksaminom. Do na novo ugotovljene srčne disfunkcije je prišlo pri 13 (20,6 %) pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom in pri 2 (4,3 %) pacientih, ki so jemali Ferriprox in niso imeli srčne bolezni pri prvem ocenjevanju ( $p = 0,013$ ). V celoti je prišlo do poslabšanja srčne disfunkcije pri manj pacientih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox, kot pri tistih, ki so jih zdravili z deferoksaminom v obdobju od prvega do zadnjega merjenja (4 % proti 20 %,  $p = 0,007$ ).

Podatki iz objavljene literature se ujemajo z rezultati študij Apotexa, kjer so ugotovili manj srčnih bolezni in/ali povečano stopnjo preživetja pri pacientih, ki so jemali Ferriprox namesto deferoksamina.

V randomiziranem, s placebom kontroliranem, dvojno slepim preskušanjem so ovrednotili učinek sočasnega zdravljenja z zdravilom Ferriprox in deferoksaminom pri bolnikih s talasemijo major, ki so pred tem prejeli standardno kelacijsko monoterapijo s podkožno injiciranim deferoksaminom, in so imeli blago do zmerno obremenitev srca z železom (miokardni T2\* od 8 do 20 ms). Po randomizaciji je 32 bolnikov prejelo deferoksamin (34,9 mg/kg/dan, 5 dni/teden) in zdravilo Ferriprox (75 mg/kg/dan), 33 bolnikov pa je prejelo monoterapijo z deferoksaminom (43,4 mg/kg/dan,

5 dni/teden). Po enem letu zdravljenja v študiji so pri bolnikih, ki so prejeli sočasno kelacijsko zdravljenje, izmerili bistveno večje zmanjšanje feritina (1574  $\mu\text{g/l}$  do 598  $\mu\text{g/l}$  s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 1379  $\mu\text{g/l}$  do 1146  $\mu\text{g/l}$  pri monoterapiji z deferoksaminom pa  $p < 0,001$ ), bistveno večje zmanjšanje miokardne preobremenitve z železom, ocenjeno s povečanjem MRI T2\* (11,7 ms do 17,7 ms s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 12,4 ms do 15,7 ms pri monoterapiji z deferoksaminom,  $p = 0,02$ ) in bistveno večje zmanjšanje koncentracije železa v jetrih, kar bilo prav tako ocenjeno s povečanjem MRI T2\* (4,9 ms do 10,7 ms s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 4,2 ms do 5,0 ms pri monoterapiji z deferoksaminom,  $p < 0,001$ ).

V študiji LA37-1111 je bil ocenjevan učinek enkratnega terapevtskega (33 mg/kg) in supratrapevtskega (50 mg/kg) peroralnega odmerka deferiprona na trajanje intervala QT pri zdravih preiskovancih. Največja razlika med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) terapevtskega odmerka in placeba je bila 3,01 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 5,01 ms), med med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) supratrapevtskega odmerka in placeba pa 5,23 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 7,19 ms). Ugotovljeno je bilo, da zdravilo Ferriprox ne podaljšuje bistveno intervala QT.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Deferipron se hitro absorbira iz zgornjega dela prebavnega trakta. Najvišjo koncentracijo v serumu doseže 45 do 60 minut po enkratnem odmerku pri bolnikih, ki zdravilo vzamejo na tešče. Ta čas se pri bolnikih, ki so že jedli, lahko podaljša na 2 uri.

Po odmerku 25 mg/kg je bila najvišja vrednost koncentracije v serumu nižja pri bolnikih, ki so že jedli (85  $\mu\text{mol/l}$ ), kot pri bolnikih, ki so zdravilo vzeli na tešče (126  $\mu\text{mol/l}$ ); čeprav se absorpcija deferiprona ni zmanjšala, če je bolnik zdravilo vzel s hrano.

### Presnova

Deferipron se v glavnem presnavlja v konjugiran glukuronid. Ta presnovek nima sposobnosti vezave železa zaradi inaktivacije 3-hidroksilne skupine deferiprona. Najvišje koncentracije glukuronida v serumu nastopijo 2 do 3 ure po dajanju deferiprona.

### Izločanje

Pri ljudeh se deferipron v glavnem izloča preko ledvic. Kot kažejo poročila, se od 75 % do 90 % zaužitega odmerka pojavi v urinu v prvih 24 urah, in sicer v obliki prostega deferiprona, glukuronidnega presnovka in kompleksa železo-deferipron. Poročali so tudi o spremenljivi količini izločanja v blatu. Pri večini bolnikov je razpolovna doba izločanja 2 do 3 ure.

### Ledvična okvara

Opravljen je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja ledvic na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 4 skupine na podlagi ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (eGFR): zdravi prostovoljci (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), blaga ledvična okvara (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zmerna ledvična okvara (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in huda ledvična okvara (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-O-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma  $C_{\text{max}}$  in AUC.

Ne glede na stopnjo ledvične okvare je bil odmerek zdravila Ferriprox v večini izločen z urinom v prvih 24 urah v obliki deferipron-3-O-glukuronida. Pri sistemski izpostavljenosti deferipronu pomembnega učinka ledvične okvare niso opazili. Sistemska izpostavljenost neaktivnemu 3-O-glukuronidu je naraščala z zmanjševanjem eGFR. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditev režima odmerjanja zdravila Ferriprox ni potrebna. Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

### Jetrna okvara

Opravljen je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja jeter na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 3 skupine na podlagi rezultata po razvrstitvi Child-Pugh: zdravi prostovoljci, blaga jetrna okvara (razred A: 5–6 točk) in zmerna jetrna okvara (razred B: 7–9 točk). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-*O*-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma  $C_{max}$  in AUC. Vrednost AUC deferiprona pri različnih skupinah se ni razlikovala, vrednost  $C_{max}$  pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro pa je bila zmanjšana za 20 % primerjavi z zdravimi prostovoljci. V primerjavi preskušancev z blago ali zmerno okvaro z zdravimi prostovoljci je bila vrednost AUC deferipron-3-*O*-glukuronida zmanjšana za 10 % in vrednost  $C_{max}$  za 20 %. Pri enem bolniku z zmerno jetrno okvaro so opazili resen neželeni dogodek akutne poškodbe jeter in ledvic. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev režima odmerjanja zdravila Ferriprox ni potrebna.

Vpliva hude jetrne okvare na farmakokinetiko deferiprona in deferiprona 3-*O*-glukuronida niso ovrednotili. Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinične študije so bile izvedene na živalih, in sicer na miših, podganah, kuncih, psih in opicah.

Najpogostejši odkriti pojavi pri živalih, neobremenjenih z železom, pri odmerku 100 mg/kg/dan in več, so bili hematološki učinki, kot npr. hipoceličnost kostnega mozga, znižano število levkocitov, eritrocitov in/ali trombocitov v periferni krvi.

Pri odmerkih 100 mg/kg/dan in več so pri živalih, neobremenjenih z železom, zabeležili atrofije timusa, limfatičnih tkiv in mod ter hipertrofijo nadledvičnih žlez.

Študije o karcinogenem delovanju deferiprona pri živalih niso bile izvedene. Genotoksični potencial deferiprona je bil ocenjen v nizu preskusov *in vitro* ter *in vivo*. Deferipron ni izkazal neposrednega mutagenega delovanja, vendar pa je *in vitro* ter *in vivo* v živalih pokazal klastogene učinke.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri brejih podganah in kuncih, ki niso bili obremenjeni z železom, je bil deferipron teratogen in embriotoksičen že pri odmerkih 25 mg/kg/dan. Na podganah, ženskega in moškega spola, ki niso bile obremenjene z železom in so prejemale deferipron peroralno v odmerkih do 75 mg/kg dvakrat dnevno 28 dni (samci) ali 2 tedna (samice) pred parjenjem, in do terminacije (samci) ali skozi zgodnjo gestacijo (samice), učinka na plodnost ali zgodnji razvoj ploda ni bilo zaznati. Pri samicah je pri vseh odmerkih učinek na estrogenski cikel zamaknil čas parjenja.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja v prenatalnem in postnatalnem obdobju pri živalih niso bile izvedene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

#### Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

##### *Jedro tablete*

mikrokristalna celuloza  
magnezijev stearat  
koloiden silicijev dioksid

##### *Obloga*

hipromeloza

makrogol  
titanov dioksid

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

*Jedro tablete*

metilceluloza USP A15LV  
krospovidon  
magnezijev stearat

*Obloga*

hipromeloza 2910 USP/EP  
hidroksipropilceluloza  
makrogol  
titanov dioksid

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

5 let

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

4 leta

Po odprtju porabite v 50 dneh.

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte trdno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki so opremljene z otrokom varno zaporko iz polipropilena.

Pakiranje po 100 tablet.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), ki so opremljene z otrokom varno zaporko iz polipropilena in vsebujejo sušilo.

Pakiranje po 50 tablet.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete  
EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete  
EU/1/99/108/004

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum odobritve: 25. avgust 1999

Datum zadnjega podaljšanja dovoljenje za promet: 25. avgust 2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **1. IME ZDRAVILA**

Ferriprox 100 mg/ml peroralna raztopina

## **2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA**

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg deferiprona (25 g deferiprona v 250 ml in 50 g deferiprona v 500 ml).

Pomožna snov z znanim učinkom

En ml peroralne raztopine vsebuje 0,4 mg barvila sončno rumeno FCF (E110).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## **3. FARMACEVTSKA OBLIKA**

peroralna raztopina

Prozorna, rdečeoranžna tekočina.

## **4. KLINIČNI PODATKI**

### **4.1 Terapevtske indikacije**

Monoterapija z zdravilom Ferriprox je indicirana za zdravljenje preobremenjenosti z železom pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

Zdravilo Ferriprox je v kombinaciji z drugim kelatorjem (glejte poglavje 4.4) indicirano pri bolnikih s talasemijo major, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem železa neučinkovita, ali kadar preprečevanje ali zdravljenje življenjsko nevarnih posledic preobremenitve z železom (predvsem srčne preobremenitve) opravičuje hiter ali intenziven popravek (glejte poglavje 4.2).

### **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravljenje z deferipronom naj uvede in nadzira zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s talasemijo.

#### Odmerjanje

Deferipron se običajno jemlje po 25 mg/kg telesne mase peroralno trikrat dnevno, celotni dnevni odmerek pa znaša 75 mg/kg telesne mase. Odmerek na kilogram telesne mase je treba izračunati na 2,5 ml. Priporočljive odmerke za telesne mase na vsakih 10 kg najdete v spodnji preglednici.

### *Preglednica odmerkov*

Za odmerek približno 75 mg/kg/dan uporabite količino peroralne raztopine, priporočene v naslednji preglednici za telesno maso bolnika. Navedeni so primeri telesnih mas s koraki po 10 kg.

<b>Telesna masa (kg)</b>	<b>Skupni dnevni odmerek (mg)</b>	<b>Odmerek (mg, trikrat/dan)</b>	<b>ml peroralne raztopine (trikrat/dan)</b>
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

Skupni dnevni odmerek nad 100 mg/kg telesne mase ni priporočen zaradi možnega zvečanega tveganja za neželene učinke (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

### *Prilagoditev odmerka*

Na učinkovitost zdravila Ferriprox pri zmanjševanju količine železa v telesu neposredno vplivata odmerek in stopnja presežne količine železa. Po pričetku terapije z zdravilom Ferriprox je priporočljivo koncentracijo serumskega feritina ali drugih pokazateljev količine železa v telesu meriti na vsake dva do tri mesece, da se lahko določi dolgotrajno učinkovitost zdravljenja s kelacijo pri nadzoru količine železa v telesu. Odmerek naj se prilagodi odzivu posameznika in terapevtskim ciljem (vzdrževanje ali zmanjševanje prekomerne količine železa v telesu). Če raven feritina v serumu pade pod 500 µg/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

### *Prilagoditve odmerka pri uporabi z drugimi kelatorji železa*

Pri bolnikih, pri katerih je monoterapija neprimerna, se zdravilo Ferriprox lahko uporablja z deferoksaminom v standardnem odmerku (75 mg/kg/dan), vendar ne sme preseči 100 mg/kg/dan.

V primeru srčnega popuščanja zaradi železa je treba terapiji z deferoksaminom dodati zdravilo Ferriprox 75–100 mg/kg/dan. Preučiti je treba informacije o deferoksaminu.

Sočasna uporaba kelatorjev železa ni priporočljiva pri bolnikih, pri katerih je vrednost feritina v serumu padla pod 500 µg/l, saj obstaja nevarnost prekomerne odstranitve železa.

### *Pediatrična populacija*

Podatki o uporabi deferiprona pri otrocih med 6 in 10 leti so omejeni, pri otrocih, mlajših od 6 let, pa podatkov o uporabi deferiprona ni.

### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

### Način uporabe

Za peroralno uporabo.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

- Anamneza ponavljajočih se epizod nevtropenije
- Anamneza agranulocitoze
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- Dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.5).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### Nevtropenija/agranulocitoza

**Dokazano je, da deferipron povzroča nevtropenijo, tudi agranulocitozo. Vsak teden je treba pregledati število nevtrofilcev.**

V kliničnih preskušanjih se je tedensko spremljanje števila nevtrofilcev izkazalo za učinkovito pri odkrivanju primerov nevtropenije in agranulocitoze, te epizode pa so izzvenele po prekinitvi zdravljenja. Če se pri bolniku, ki jemlje deferipron, razvije okužba, se mora zdravljenje prekiniti in pogosteje preveriti število nevtrofilcev. Bolnikom je treba svetovati, naj nemudoma obvestijo zdravnika o vseh simptomih, ki kažejo na okužbo, kot so zvišana telesna temperatura, vneta grlo ali simptomi, podobni gripi.

Predlagan postopek obravnave primerov nevtropenije je opisan spodaj. Priporočamo, da se ta postopek izpelje, preden se pri katerem koli bolniku uvede zdravljenje z deferipronom.

Če ima bolnik nevtropenijo, zdravljenja z deferipronom ne smemo začeti. Nevarnost agranulocitoze in nevtropenije je višja, če je osnovno absolutno nevtrofilno število (ANC) manjše od  $1,5 \times 10^9/l$ .

##### V primeru nevtropenije:

Bolnika opozorite na takojšnje prenehanje jemanje deferiprona in vseh drugih zdravil, ki bi lahko povzročila nevtropenijo. Bolniku svetujte, naj omeji stike z ljudmi in tako zmanjša tveganje za okužbo. Nemudoma po diagnozi nevtropenije izvedite preiskavo kompletne krvne slike s številom levkocitov, korigiranim za nukleirane eritrocite, številom nevtrofilcev in trombocitov. Te preiskave ponavljajte vsak dan. Priporočljivo je, da se po okrevanju od nevtropenije opravljajo tedenske preiskave kompletne krvne slike, števila levkocitov, nevtrofilcev in trombocitov tri tedne zaporedoma. S tem se zagotovi, da bolnik popolnoma okreva. Če se hkrati z nevtropenijo pojavijo kakršnikoli znaki okužbe, je treba odvzeti kužnine za kulturo, opraviti primerne diagnostične postopke ter vpeljati primerno zdravljenje.

##### V primeru resne nevtropenije oziroma agranulocitoze:

Upoštevajte zgornja navodila in dajajte ustrezno zdravljenje, kot so npr. kolonije granulocitov stimulirajoči faktorji. Zdravljenje pričnite na dan odkritja dogodka, nato pa ga dajajte dnevno, dokler se stanje ne popravi. Zagotovite izolacijo bolnika in bolnika hospitalizirajte, če je to klinično indicirano.

O ponovni uporabi zdravila je na voljo malo podatkov. Zato se v primeru nevtropenije ponovna uporaba ne priporoča. V primeru agranulocitoze je ponovna uporaba kontraindicirana.

##### Karcinogenost/mutagenost

Glede na rezultate genotoksičnosti se ne izključuje možnosti karcinogenega delovanja deferiprona (glejte poglavje 5.3).

##### Plazemske koncentracije $Zn^{2+}$

Priporočljivo je spremljanje plazemske koncentracije  $Zn^{2+}$  in tudi dopolnjevanje v primeru pomanjkanja.



### Bolniki, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem

Ni podatkov o uporabi deferiprona pri bolnikih, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem. Deferipron je povezan z nevtropenijo in agranulocitozo, zato se zdravljenja ne sme uvesti pri bolnikih ki imajo prizadet imunski sistem, razen če potencialne koristi prevladajo nad tveganji.

### Bolniki z motnjami v delovanju jeter oziroma ledvic in fibrozo jeter

O uporabi deferiprona pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo jetrno okvaro podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo okvarjenim delovanjem jeter je potrebna previdnost. Pri teh populacijah bolnikov je treba med zdravljenjem z deferipronom spremljati delovanje ledvic in jeter. Če se vrednost serumske alanin-aminotransferaze (ALT) neprekinjeno zvišuje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

Pri bolnikih s talasemijo je dokazana povezava med fibrozo jeter in prekomerno količino železa v telesu in/ali hepatitisom C. Posebno pozorno je potrebno preveriti, da je keliranje železa pri bolnikih s hepatitisom C optimalno. Pri teh bolnikih je priporočljivo pazljivo histološko nadzorovanje jeter.

### Sprememba barve urina

Bolnike je potrebno poučiti o možnosti, da lahko njihov urin postane rdečkastorjavo obarvan zaradi izločanja kompleksa železo-deferipron.

### Nevrološke motnje

Nevrološke motnje so opazili pri otrocih, ki so jih nekaj let zdravili z več kot 2,5-kratnim najvišjim priporočenim odmerkom, opazili pa so jih tudi pri standardnih odmerkih deferiprona. Predpisovalci zdravila se morajo zavedati, da uporaba odmerkov, večjih od 100 mg/kg/dan, ni priporočljiva. Če se pojavijo nevrološke motnje, je treba prenehati z uporabo deferiprona (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

### Sočasna uporaba z drugimi kelatorji železa

Za sočasno zdravljenje se je treba odločati na podlagi vsakega posameznega primera. Odziv bolnika na zdravljenje je treba periodično ocenjevati in pozorno spremljati pojav neželenih učinkov. Pri sočasnem zdravljenju z deferipronom in deferoksaminom so poročali o smrtnih žrtvah in življenjsko nevarnih situacijah, ki jih povzročajo agranulocitoze. Sočasno zdravljenje z deferoksaminom ni priporočljivo, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem ustrezna ali če feritin v serumu pade pod 500 µg/l. O sočasni uporabi zdravila Ferriprox in deferasiroksa so na voljo le omejeni podatki, zato je potrebna previdnost pri odločanju o uvedbi takega zdravljenja.

### Pomožne snovi

Peroralna raztopina Ferriprox vsebuje sončno rumeno FCF (E110), ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.3).

Ker pa se deferipron veže na kovinske katione, obstaja možnost interakcij med deferipronom in zdravili s trivalentnimi kationi, kot so antacidi, ki vsebujejo aluminijeve spojine. Zato ni priporočljivo sočasno jemanje antacidov, ki vsebujejo aluminijeve spojine in deferiprona.

Varnost sočasne uporabe deferiprona in vitamina C ni preučena. Na podlagi poročil o možni interakciji med deferoksaminom in vitaminom C se svetuje dodatna previdnost pri sočasnem dajanju deferiprona in vitamina C.

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi deferiprona pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja deferiprona (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj ne zanosijo zaradi klastogenih in teratogenih lastnosti zdravila. Svetovati jim je treba uporabo ustrezne kontracepcije in takojšnje prenehanje uporabe deferiprona, če zanosijo ali načrtujejo zanositev (glejte poglavje 4.3).

### Dojenje

Ni znano, ali se deferipron izloča v materino mleko. Na živalih ni bilo izvedenih prenatalnih in postnatalnih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja. Deferiprona ne smejo jemati doječe matere. Če je zdravljenje neizogibno, je treba prenehati z dojenjem (glejte poglavje 4.3).

### Plodnost

Učinki na plodnost ali zgodnji razvoj ploda pri živalih niso bile zabeležene (glejte poglavje 5.3).

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Podatek ni potreben.

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnih lastnosti

Najpogosteje omenjeni stranski učinki med terapijo pri kliničnem testiranju z deferipronom pri več kot 10 % vseh pacientov so bili slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in kromaturija. Najhujši stranski učinek pri kliničnih testiranjih z deferipronom je bila agranulocitoza, določena z absolutno količino nevtrofilcev manjšo od  $0,5 \times 10^9/l$ , do katere je prišlo pri približno 1 % pacientov. Manj hude epizode nevtropenije so bile opažene pri približno 5 % pacientov.

### Tabelarni pregled neželenih učinkov

Pogostost neželenih učinkov: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>KLASIFIKACIJA PO ORGANSKIH SISTEMIH</b>	<b>ZELO POGOSTI (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>POGOSTI (<math>\geq 1/100</math> DO <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>NEZNANA POGOSTOST</b>
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		nevtropenija agranulocitoza	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit	
Bolezni živčevja		glavobol	
Bolezni prebavil	navzea abdominalna bolečina bruhanje	Diareja	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj koprivnica
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v sklepih	
Bolezni sečil	kromaturija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	
Preiskave		povišane vrednosti jetrnih encimov	

### Opis izbranih neželenih dogodkov

Najresnejši neželen učinek zdravljenja v kliničnem preskušanju deferiprona je bila agranulocitoza (vrednost nevtrofilcev  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) s pojavnostjo 1,1 % (0,6 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let zdravljenja) (glejte poglavje 4.4). Opažena pojavnost manj resne oblike nevtropenije (vrednost nevtrofilcev  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) je 4,9 % (2,5 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let). To stopnjo je potrebno upoštevati v kontekstu osnovno povečane pojavnosti nevtropenije pri bolnikih s talasemijo, predvsem pri tistih s hipersplenizmom.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, je bila opažena tudi driska, večinoma blaga in prehodnega značaja. Učinki na prebavila so pogostejši na začetku zdravljenja z deferipronom in v večini primerov izzvenijo v nekaj tednih, ne da bi prekinili zdravljenje. Pri nekaterih bolnikih je koristno zmanjšati odmerek deferiprona in ga nato zopet zvišati na predhodni odmerek. Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, so poročali tudi o artropatijah, ki so variirale od blage bolečine v enem ali več sklepih do resnega artritisa z izcedkom in znatno omejeno gibljivostjo. Blage artropatije so na splošno prehodne.

Povečana količina serumskih encimov v jetrih je bila opažena pri nekaterih pacientih, ki jemljejo deferipron. Pri večini teh bolnikov je bilo povečanje asimptomatsko in prehodno. Vrednosti so se vrnile na osnovno raven brez prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja odmerka deferiprona (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih je prišlo do napredovanja fibroze, povezane s povečanjem obremenitve z železom ali s hepatitisom C.

Pri manjšem številu bolnikov so pri jemanju deferiprona ugotovili nizke plazemske vrednosti cinka. Vrednosti so se normalizirale s peroralnim dopolnjevanjem cinka.

Nevrološke motnje (kot so cerebelarni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena psihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5-kratni največji priporočen odmerek 100 mg/kg/dan. V obdobju trženja zdravila so pri otrocih, ki so prejeli standardne odmerke deferiprona, poročali o epizodah hipotonije, nestabilnosti, nezmožnosti za hojo in hipertonijske z nezmožnostjo gibanja udov. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Varnostni profil sočasnega zdravljenja (deferiprona in deferoksamina), ki so ga opazili v kliničnih preskušanjih, pri izkušnjah v času trženja zdravila ali v objavljeni literaturi, se je skladal s tistim, ki je značilen za monoterapijo.

Podatki iz združenih varnostnih podatkov iz kliničnih preskušanj (1343 bolnikov-let izpostavljenosti monoterapiji s Ferriproxom in 244 bolnikov-let izpostavljenosti Ferriproxu in deferoksaminu) so pokazali statistično značilne razlike ( $p < 0,05$ ) v pojavnosti neželenih učinkov glede na organske sisteme, in sicer za »srčne bolezni«, »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil«. Pojavnost »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil« je bila nižja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo, medtem ko je bila pojavnost »srčnih bolezni« višja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo. Višja stopnja »srčnih bolezni«, o katerih so poročali med kombinirano terapijo, v primerjavi z monoterapijo, je verjetno posledica večje pojavnosti obstoječih srčnih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano terapijo. Pri bolnikih s kombiniranim zdravljenjem je potrebno skrbno spremljanje srčnih dogodkov (glejte poglavje 4.4).

Pojavnost neželenih učinkov pri 18 otrocih in 97 odraslih, zdravljenih s kombinirano terapijo, se med starostnima skupinama ni bistveno razlikovala, razen v pojavnosti artropatije (11,1 % pri otrocih v primerjavi z 0 % pri odraslih,  $p = 0,02$ ). Ocena stopnje reakcij na 100 bolnikov-let izpostavljenosti je pokazala, da je le stopnja driske bistveno višja pri otrocih (11,1) kot pri odraslih (2,0,  $p = 0,01$ ).

### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih

delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja. Nevrološke motnje (kot so cerebelarni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena psihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5 kratni največji priporočen odmerek, 100 mg/kg/dan. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona.

V primeru prevelikega odmerjanja je potreben skrben klinični nadzor bolnika.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Kelirajoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC02

##### Mehanizem delovanja

Zdravilna učinkovina je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentaten ligand, ki veže železo v molskem razmerju 3:1.

##### Farmakodinamski učinki

Klinične študije so pokazale, da je Ferriprox učinkovit pri spodbujanju izločanja železa in da lahko odmerek 25 mg/kg trikrat na dan prepreči naraščanje akumulacije železa (ocenjeno z merjenjem serumskega feritina) pri bolnikih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Podatki iz objavljene literature o raziskavah ravnovesja železa pri bolnikih s talasemijo major kažejo, da je uporaba zdravila Ferriprox sočasno z deferoksaminom (sočasna uporaba obeh kelatorjev v istem dnevu, bodisi hkrati bodisi zaporedoma; npr. Ferriprox podnevi in deferoksamin ponoči) spodbuja večje izločanje železa kot samo uporaba ene vrste zdravila. Odmerki zdravila Ferriprox v teh študijah so se gibali v razponu od 50 do 100 mg/kg/dan in odmerki deferoksamina od 40 do 60 mg/kg/dan. Vendar pa ni zanesljivo, da bo terapija s keliranjem zaščitila organe pred poškodbami, ki jih povzroča železo.

##### Klinična učinkovitost in varnost

V študijah LA16-0102, LA-01 in LA08-9701 so primerjali učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri nadziranju serumskega feritina pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Ferriprox in deferoksamin sta si bila enakovredna pri stabilizaciji ali zmanjševanju količine železa v telesu navkljub neprekinjeni transfuzijski aplikaciji železa pri teh pacientih (brez razlike v deležu pacientov z negativno tendenco pri serumskem feritinu med dvema obravnavanima skupinama pri analizi regresije;  $p > 0,05$ ).

Tudi metoda magnetne resonance (MRI), T2\*, je bila uporabljena za določitev količine miokardnega železa. Zaradi presežne količine železa pride do izgube signala pri MRI T2\*, ki je odvisen od nasičenosti; na ta način povečana količina miokardnega železa zmanjša vrednosti MRI T2\*.

Miokardne vrednosti MRI T2\*, ki znašajo manj kot 20 ms, kažejo, da gre za presežno količino železa v srcu. Povečanje MRI T2\* med zdravljenjem nakazuje, da se železo odstranjuje iz srca. Ugotovljena je bila pozitivna odvisnost med vrednostmi MRI T2\* in srčno funkcijo (izmerjeno z iztisnim deležem levega prekata (LVEF)).

V študiji LA16-0102 je bila primerjana učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine kardialnega železa in izboljševanju delovanja srca (izmerjeno z LVEF) pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Naključno so izbrali 61 pacientov s presežno količino kardialnega železa, ki so se prej zdravili z deferoksaminom, da so nadaljevali z deferoksaminom (povprečen odmerek 43 mg/kg/dan; N = 31) ali pa prešli na Ferriprox (povprečen

odmerek 92 mg/kg/dan; N = 29). V času dvanajstmesečne študije se je Ferriprox izkazal za učinkovitejšega od deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine železa v srcu. Prišlo je do izboljšanja v srčnem T2\* za več kot 3 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox v primerjavi s spremembo približno 1 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom. Hkrati se je LVEF povečal z osnovnega nivoja za  $3,07 \pm 3,58$  absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala Ferriprox, in za  $0,32 \pm 3,38$  absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala deferoksamin (razlika med skupinama; p = 0,003).

Študija LA12-9907 je primerjala obstoj, pojav in napredovanje srčne bolezni pri 129 pacientih z veliko talasemijo, ki so jih vsaj 4 leta zdravili z zdravilom Ferriprox (N = 54) ali deferoksaminom (N = 75). Srčne mejne vrednosti so določili z ehokardiogramom, elektrokardiogramom in po klasifikaciji organizacije New York Heart Association ter smrti zaradi srčne bolezni. Znatna razlika v deležu pacientov s kardialno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni bila opažena (13% pri Ferriproxu proti 16 % pri deferoksaminu). Pri pacientih s srčno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni prišlo do poslabšanja srčnega statusa (p = 0,245), če so jih zdravili z deferipronom, v primerjavi s štirimi (33 %), ki so se zdravili z deferoksaminom. Do na novo ugotovljene srčne disfunkcije je prišlo pri 13 (20,6 %) pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom in pri 2 (4,3 %) pacientih, ki so jemali Ferriprox in niso imeli srčne bolezni pri prvem ocenjevanju (p = 0,013). V celoti je prišlo do poslabšanja srčne disfunkcije pri manj pacientih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox, kot pri tistih, ki so jih zdravili z deferoksaminom v obdobju od prvega do zadnjega merjenja (4 % proti 20 %, p = 0,007).

Podatki iz objavljene literature se ujemajo z rezultati študij Apotexa, kjer so ugotovili manj srčnih bolezni in/ali povečano stopnjo preživetja pri pacientih, ki so jemali Ferriprox namesto deferoksamina.

V randomiziranem, s placebom kontroliranem, dvojno slepim preskušanjem so ovrednotili učinek sočasnega zdravljenja z zdravilom Ferriprox in deferoksaminom pri bolnikih s talasemijo major, ki so pred tem prejeli standardno kelacijsko monoterapijo s podkožno injiciranim deferoksaminom, in so imeli blago do zmerno obremenitev srca z železom (miokardni T2 \* od 8 do 20 ms). Po randomizaciji je 32 bolnikov prejelo deferoksamin (34,9 mg/kg/dan, 5 dni/teden) in zdravilo Ferriprox (75 mg/kg/dan), 33 bolnikov pa je prejelo monoterapijo z deferoksaminom (43,4 mg/kg/dan, 5 dni/teden). Po enem letu zdravljenja v študiji so pri bolnikih, ki so prejeli sočasno kelacijsko zdravljenje, izmerili bistveno večje zmanjšanje feritina ( $1574 \mu\text{g/l}$  do  $598 \mu\text{g/l}$  s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z  $1379 \mu\text{g/l}$  do  $1146 \mu\text{g/l}$  pri monoterapiji z deferoksaminom pa p<0,001), bistveno večje zmanjšanje miokardne preobremenitve z železom, ocenjeno s povečanjem MRI T2\* (11,7 ms do 17,7 ms s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 12,4 ms do 15,7 ms pri monoterapiji z deferoksaminom, p = 0,02) in bistveno večje zmanjšanje koncentracije železa v jetrih, kar bilo prav tako ocenjeno s povečanjem MRI T2\* ( $4,9 \text{ ms}$  do  $10,7 \text{ ms}$  s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z  $4,2 \text{ ms}$  do  $5,0 \text{ ms}$  pri monoterapiji z deferoksaminom, p <0,001).

V študiji LA37-1111 je bil ocenjevan učinek enkratnega terapevtskega (33 mg/kg) in supratrapevtskega (50 mg/kg) peroralnega odmerka deferiprona na trajanje intervala QT pri zdravih preiskovancih. Največja razlika med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) terapevtskega odmerka in placeba je bila 3,01 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 5,01 ms), med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) supratrapevtskega odmerka in placeba pa 5,23 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 7,19 ms). Ugotovljeno je bilo, da zdravilo Ferriprox ne podaljšuje bistveno intervala QT.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Deferipron se hitro absorbira iz zgornjega dela prebavnega trakta. Najvišjo koncentracijo v serumu doseže 45 do 60 minut po enkratnem odmerku pri bolnikih, ki zdravilo vzamejo na tešče. Ta čas se pri bolnikih, ki so že jedli, lahko podaljša na 2 uri.

Po odmerku 25 mg/kg je bila najvišja vrednost koncentracije v serumu nižja pri bolnikih, ki so že jedli (85  $\mu\text{mol/l}$ ), kot pri bolnikih, ki so zdravilo vzeli na tešče (126  $\mu\text{mol/l}$ ); čeprav se absorpcija deferiprona ni zmanjšala, če je bolnik zdravilo vzel s hrano.

#### Presnova

Deferipron se v glavnem presnavlja v konjugiran glukuronid. Ta presnovek nima sposobnosti vezave železa zaradi inaktivacije 3-hidroksilne skupine deferiprona. Najvišje koncentracije glukuronida v serumu nastopijo 2 do 3 ure po dajanju deferiprona.

#### Izločanje

Pri ljudeh se deferipron v glavnem izloča preko ledvic. Kot kažejo poročila, se od 75 % do 90 % zaužitega odmerka pojavi v urinu v prvih 24 urah, in sicer v obliki prostega deferiprona, glukuronidnega presnovka in kompleksa železo-deferipron. Poročali so tudi o spremenljivi količini izločanja v blatu. Pri večini bolnikov je razpolovna doba izločanja 2 do 3 ure.

#### Ledvična okvara

Opravljeno je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja ledvic na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 4 skupine na podlagi ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (eGFR): zdravi prostovoljci (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), blaga ledvična okvara (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), zmerna ledvična okvara (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) in huda ledvična okvara (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-*O*-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma  $C_{\text{max}}$  in AUC.

Ne glede na stopnjo ledvične okvare je bil odmerek zdravila Ferriprox v večini izločen z urinom v prvih 24 urah v obliki deferipron-3-*O*-glukuronida. Pri sistemski izpostavljenosti deferipronu pomembnega učinka ledvične okvare niso opazili. Sistemska izpostavljenost neaktivnemu 3-*O*-glukuronidu je naraščala z zmanjševanjem eGFR. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditev režima odmerjanja zdravila Ferriprox ni potrebna. Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

#### Jetrna okvara

Opravljeno je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja jeter na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 3 skupine na podlagi rezultata po razvrstitvi Child-Pugh: zdravi prostovoljci, blaga jetrna okvara (razred A: 5-6 točk) in zmerna jetrna okvara (razred B: 7-9 točk). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-*O*-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma  $C_{\text{max}}$  in AUC. Vrednost AUC deferiprona pri različnih skupinah se ni razlikovala, vrednost  $C_{\text{max}}$  pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro pa je bila zmanjšana za 20 % primerjavi z zdravimi prostovoljci. V primerjavi preskušancev z blago ali zmerno okvaro z zdravimi prostovoljci je bila vrednost AUC deferipron-3-*O*-glukuronida zmanjšana za 10 % in vrednost  $C_{\text{max}}$  za 20 %. Pri enem bolniku z zmerno jetrno okvaro so opazili resen neželeni dogodek akutne poškodbe jeter in ledvic. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev režima odmerjanja zdravila Ferriprox ni potrebna.

Vpliva hude jetrne okvare na farmakokinetiko deferiprona in deferiprona 3-*O*-glukuronida niso ovrednotili. Varnost in farmakokinetika zdravila Ferriprox pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Neklinične študije so bile izvedene na živalih, in sicer na miših, podganah, kuncih, psih in opicah.

Najpogostejši odkriti pojavi pri živalih, neobremenjenih z železom, pri odmerku 100 mg/kg/dan in več, so bili hematološki učinki, kot npr. hipoceličnost kostnega mozga, znižano število levkocitov, eritrocitov in/ali trombocitov v periferni krvi.

Pri odmerkih 100 mg/kg/dan in več so pri živalih, neobremenjenih z železom, zabeležili atrofije timusa, limfatičnih tkiv in mod ter hipertrofijo nadledvičnih žlez.

Študije o karcinogenem delovanju deferiprona pri živalih niso bile izvedene. Genotoksični potencial deferiprona je bil ocenjen v nizu preskusov *in vitro* ter *in vivo*. Deferipron ni izkazal neposrednega mutagenega delovanja, vendar pa je *in vitro* ter *in vivo* v živalih pokazal klastogene učinke.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri brejih podganah in kuncih, ki niso bili obremenjeni z železom, je bil deferipron teratogen in embriotoksičen že pri odmerkih 25 mg/kg/dan. Na podganah, ženskega in moškega spola, ki niso bile obremenjene z železom in so prejemale deferipron peroralno v odmerkih do 75 mg/kg dvakrat dnevno 28 dni (samci) ali 2 tedna (samice) pred parjenjem, in do terminacije (samci) ali skozi zgodnjo gestacijo (samice), učinka na plodnost ali zgodnji razvoj ploda ni bilo zaznati. Pri samicah je pri vseh odmerkih učinek na estrogenski cikel zamaknil čas parjenja.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja v prenatalnem in postnatalnem obdobju pri živalih niso bile izvedene.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

prečiščena voda  
hidroksietilceluloza  
glicerol (E422)  
klorovodikova kislina, koncentrirana, za uravnavanje pH  
umetna aroma češnje  
olje poprove mete  
sončno rumeno FCF (E110)  
sukraloza (E955)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta  
Po odprtju porabite v 35 dneh.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Rumenkastorjave polietilentereftalatne (PET) plastenke z zamaškom, ki otrokom onemogoča odpiranje (polipropilen), in merilno posodico (polipropilen).

V vsaki embalaži je ena plastenka po 250 ml ali 500 ml peroralne raztopine.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

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

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum odobritve: 25. avgust 1999  
Datum zadnjega podaljšanja dovoljenje za promet: 25. avgust 2009

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serije

Apotex Nederland B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Nizozemska

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet naj pri vsakem pakiranju priloži opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, katere besedilo je vključeno v navodilo za uporabo.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**PLASTENKA S 100 TABLETAMI**

**1. IME ZDRAVILA**

Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete  
deferipron

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 500 mg deferiprona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/108/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ferriprox 500 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**PLASTENKA Z 250 ML ALI S 500 ML PERORALNE RAZTOPINE**

**1. IME ZDRAVILA**

Ferriprox 100 mg/ml peroralna raztopina  
deferipron

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg deferiprona (25 g deferiprona v 250 ml).  
En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg deferiprona (50 g deferiprona v 500 ml).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje sončno rumeno FCF (E110); dodatne informacije najdete v priloženih navodilih.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

250 ml peroralne raztopine  
500 ml peroralne raztopine

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po odprtju porabite v 35 dneh.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

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

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ferriprox 100 mg/ml

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI IN PRIMARNI OVOJNINI**

**PLASTENKA S 50 TABLETAMI**

**1. IME ZDRAVILA**

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete  
deferipron

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 1000 mg deferiprona.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

50 filmsko obloženih tablet

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za peroralno uporabo

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

Po odprtju porabite v 50 dneh.

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenko shranjujte trdno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH  
ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/99/108/004

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Ferriprox 1000 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Ferriprox 500 mg filmsko obložene tablete deferipron

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Temu navodilu je priložena kartica, ki je namenjena bolniku/skrbniku kot opomnik. Kartico odstranite, izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox
3. Kako jemati zdravilo Ferriprox
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ferriprox
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Ferriprox vsebuje učinkovino deferipron. Zdravilo Ferriprox je kelator železa – vrsta zdravila, ki iz telesa odstrani odvečno železo.

Zdravilo Ferriprox se uporablja za zdravljenje prenasičenosti z železom, ki jo povzročijo pogoste transfuzije krvi pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox**

##### **Ne jemljite zdravila Ferriprox**

- če ste alergični na deferipron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste kdaj imeli ponavljajoče se epizode nevtropenije (znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
- če ste kdaj imeli agranulocitozo (zelo znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
- če trenutno jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Ferriprox«);
- če ste noseči ali dojite.

##### **Opozorila in varnostni ukrepi**

- Najresnejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi ob jemanju zdravila Ferriprox, je zelo nizka koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi. Takšno stanje, znano kot tudi huda nevtropenija ali agranulocitosa, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferriprox v kliničnih študijah. Bele krvničke pomagajo braniti pred okužbo, zato lahko zaradi nizke koncentracije nevtrofilcev tvegate resno in življenjsko nevarno okužbo. Med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox vas bo vaš zdravnik redno (vsak teden) naročal na krvne teste (za preverjanje koncentracije belih krvničk) z namenom nadziranja pojava nevtropenije. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, ki je priložena temu navodilu. O kakršnih koli

simptomih okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, takoj obvestite svojega zdravnika.

- Če ste HIV pozitivni ali če je delovanje vaših jeter hudo okvarjeno, vam bo zdravnik morda priporočil dodatne preiskave.

Zdravnik vas bo tudi napotil na preiskave, s katerimi bo nadzoroval obremenitev telesa z železom. Poleg tega vas bo morda napotil na biopsijo jeter.

#### **Druga zdravila in zdravilo Ferriprox**

Ne jemljite zdravil, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Ferriprox«). Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno z zdravilom Ferriprox ne jemljite antacidov na osnovi aluminija.

Pred jemanjem vitamina C ob zdravilu Ferriprox se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

#### **Nosečnost in dojenje**

Zdravila ne jemljite, če ste noseči ali poskušate zanositi. To zdravilo lahko hudo poškoduje otroka. Med jemanjem zdravila Ferriprox morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri svojem zdravniku se pozanimajte, katera metoda je najboljša za vas. Če med jemanjem zdravila Ferriprox zanosite, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila in o tem obvestite zdravnika.

Ne jemljite zdravila Ferriprox, če dojite. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, priloženo temu navodilu.

#### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Podatek ni potreben.

### **3. Kako jemati zdravilo Ferriprox**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Količina zdravila Ferriprox, ki ga boste jemali, je odvisna od vaše telesne mase. Običajen odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupen dnevni odmerek 75 mg/kg. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 100 mg/kg. Prvi odmerek vzemite zjutraj, drugi odmerek opoldne, tretjega pa zvečer. Ferriprox lahko jemljete s hrano ali brez. Zdravilo Ferriprox se boste morda lažje spomnili vzeti, če ga boste jemali ob obrokih.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ferriprox, kot bi smeli**

Ni poročil o akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Ferriprox. Če ste po nesreči vzeli večji odmerek od predpisanega, obvestite svojega zdravnika.

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Ferriprox**

Zdravilo Ferriprox bo najbolj učinkovito, če ne boste pozabili vzeti niti enega odmerka. Če pozabite na odmerek, ga vzemite takrat, ko se na to spomnite, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Če izpustite več kot en odmerek, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljene odmerke, ampak nadaljujte po običajnem razporedu. Dnevni odmerki ne spreminjajte, ne da bi se o tem najprej posvetovali s svojim zdravnikom.

### **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinek jemanja zdravila Ferriprox je zelo nizka koncentracija belih krvnih celic (nevtrofilcev). To stanje, znano kot huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferriprox v kliničnih študijah. Nizko število belih krvnih celic je lahko povezano s hudo in potencialno življenjsko ogrožajočo okužbo. Če se pojavijo simptomi okužbe, kot so: zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- trebušne bolečine
- slabost
- bruhanje
- rdečkastorjav urin

Če se pri vas pojavita slabost ali bruhanje, bo morda pomagalo, če vzamete zdravilo Ferriprox skupaj s hrano. Sprememba barve urina se pogosto pojavi, vendar ni škodljiva.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka koncentracija belih krvničk (agranulocitoza in nevtropenija)
- glavobol
- driska
- povečanje jetrnih encimov
- utrujenost
- povečanje apetita

**Neznana pogostost** (pogostosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijske reakcije, vključno s kožnim izpuščajem in koprivnico

Bolečine in otekanje sklepov se lahko pojavijo v razponu od blagih bolečin v enem ali več sklepih do hudih bolečin, ki ovirajo gibljivost. V večini primerov so bolečine izginile, medtem ko so bolniki nadaljevali z jemanjem zdravila Ferriprox.

Pri otrocih, ki so prostovoljno nekaj let prejeli več kot dvakraten največji priporočeni odmerek 100 mg/kg/dan pa tudi pri otrocih, ki so prejeli standardni odmerek, so poročali o nevroloških motnjah (kot so tremor, motnje pri hoji, dvojni vid, neželena krčenje mišic in težave s koordinacijo gibanja). Ti simptomi so se pri otrocih popravili po prekinitvi jemanja zdravila Ferriprox.

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Ferriprox**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Ferriprox

Učinkovina je deferipron. Vsaka 500 mg tableta vsebuje 500 mg deferiprona.

Druge sestavine so: *Jedro tablete*: mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat, koloiden silicijev dioksid. *Obloga*: hipromeloza, makrogol, titanov dioksid.

### Izgled zdravila Ferriprox in vsebina pakiranja

Ferriprox 500 mg tablete so bele do sivobebe filmsko obložene tablete, v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zarezja »500«, druga stran je gladka. Tablete imajo zarezo, po kateri se lahko prepelovijo. Ferriprox je na voljo v plastenkah po 100 tablet.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CNR Leiden  
Nizozemska

Imetnik dovoljenja za izdelavo zdravila: Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### 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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.



## Navodilo za uporabo

### Ferriprox 100 mg/ml peroralna raztopina deferipron

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Temu navodilu je priložena kartica, ki je namenjena bolniku/skrbniku kot opomnik. Kartico odstranite, izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox
3. Kako jemati zdravilo Ferriprox
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ferriprox
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Ferriprox vsebuje učinkovino deferipron. Zdravilo Ferriprox je kelator železa – vrsta zdravila, ki iz telesa odstrani odvečno železo.

Zdravilo Ferriprox se uporablja za zdravljenje prenasičenosti z železom, ki jo povzročijo pogoste transfuzije krvi pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox**

##### **Ne jemljite zdravila Ferriprox**

- če ste alergični na deferipron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste kdaj imeli ponavljajoče se epizode nevtropenije (znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
- če ste kdaj imeli agranulocitozo (zelo znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
- če trenutno jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Ferriprox«);
- če ste noseči ali dojite.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

- Najresnejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi ob jemanju zdravila Ferriprox, je zelo nizka koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi. Takšno stanje, znano kot tudi huda nevtropenija ali agranulocitosa, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferriprox v kliničnih študijah. Bele krvničke pomagajo braniti pred okužbo, zato lahko zaradi nizke koncentracije nevtrofilcev tvegate resno in življenjsko nevarno okužbo. Med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox vas bo vaš zdravnik redno (vsak teden) naročal na krvne teste (za preverjanje koncentracije belih krvničk) z namenom nadziranja pojava nevtropenije. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, ki je priložena temu navodilu. O kakršnih koli

simptomih okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, takoj obvestite svojega zdravnika.

- Če ste HIV pozitivni ali če je delovanje vaših jeter hudo okvarjeno, vam bo zdravnik morda priporočil dodatne preiskave.

Zdravnik vas bo tudi napotil na preiskave, s katerimi bo nadzoroval obremenitev telesa z železom. Poleg tega vas bo morda napotil na biopsijo jeter.

### **Druga zdravila in zdravilo Ferriprox**

Ne jemljite zdravil, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Ferriprox«). Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno z zdravilom Ferriprox ne jemljite antacidov na osnovi aluminija.

Pred jemanjem vitamina C ob zdravilu Ferriprox se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravila ne jemljite, če ste noseči ali poskušate zanositi. To zdravilo lahko hudo poškoduje otroka. Med jemanjem zdravila Ferriprox morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri svojem zdravniku se pozanimajte, katera metoda je najboljša za vas. Če med jemanjem zdravila Ferriprox zanosite, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila in o tem obvestite zdravnika.

Ne jemljite zdravila Ferriprox, če dojite. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, priloženo temu navodilu.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Podatek ni potreben.

### **Peroralna raztopina zdravila Ferriprox vsebuje sončno rumeno FCF (E110)**

Sončno rumeno FCF (E110) je barvilo, ki lahko povzroči alergijsko reakcijo.

## **3. Kako jemati zdravilo Ferriprox**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Količina zdravila Ferriprox, ki ga boste jemali, je odvisna od vaše telesne mase. Običajen odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupen dnevni odmerek 75 mg/kg. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 100 mg/kg. Z merilno posodico izmerite količino, ki vam jo je predpisal zdravnik. Prvi odmerek vzemite zjutraj, drugi odmerek opoldne, tretjega pa zvečer. Ferriprox lahko jemljete s hrano ali brez. Zdravilo Ferriprox se boste morda lažje spomnili vzeti, če ga boste jemali ob obrokih.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ferriprox, kot bi smeli**

Ni poročil o akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Ferriprox. Če ste po nesreči vzeli večji odmerek od predpisanega, obvestite svojega zdravnika.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Ferriprox**

Zdravilo Ferriprox bo najbolj učinkovito, če ne boste pozabili vzeti niti enega odmerka. Če pozabite na odmerek, ga vzemite takrat, ko se na to spomnite, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Če izpustite več kot en odmerek, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljene odmerke, ampak nadaljujte po običajnem razporedu. Dnevnih odmerkov ne spreminjajte, ne da bi se o tem najprej posvetovali s svojim zdravnikom.

#### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinek jemanja zdravila Ferriprox je zelo nizka koncentracija belih krvnih celic (nevtrofilcev). To stanje, znano kot huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferriprox v kliničnih študijah. Nizko število belih krvnih celic je lahko povezano s hudo in potencialno življenjsko ogrožajočo okužbo. Če se pojavijo simptomi okužbe, kot so: zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- trebušne bolečine
- slabost
- bruhanje
- rdečkastorjav urin

Če se pri vas pojavita slabost ali bruhanje, bo morda pomagalo, če vzamete zdravilo Ferriprox skupaj s hrano. Sprememba barve urina se pogosto pojavi, vendar ni škodljiva.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka koncentracija belih krvničk (agranulocitoza in nevtropenija)
- glavobol
- driska
- povečanje jetrnih encimov
- utrujenost
- povečanje apetita

**Neznana pogostost** (pogostosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijske reakcije, vključno s kožnim izpuščajem in koprivnico

Bolečine in otekanje sklepov se lahko pojavijo v razponu od blagih bolečin v enem ali več sklepih do hudih bolečin, ki ovirajo gibljivost. V večini primerov so bolečine izginile, medtem ko so bolniki nadaljevali z jemanjem zdravila Ferriprox.

Pri otrocih, ki so prostovoljno nekaj let prejeli več kot dvakraten največji priporočeni odmerek 100 mg/kg/dan pa tudi pri otrocih, ki so prejeli standardni odmerek, so poročali o nevroloških motnjah (kot so tremor, motnje pri hoji, dvojni vid, neželena krčenje mišic in težave s koordinacijo gibanja). Ti simptomi so se pri otrocih popravili po prekinitvi jemanja zdravila Ferriprox.

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

#### 5. Shranjevanje zdravila Ferriprox

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli poleg oznake EXP.

Po odprtju porabite v 35 dneh. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Ferriprox

Učinkovina je deferipron. Ena ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg deferiprona.

Pomožne snovi so: prečiščena voda; hidroksietilceluloza; glicerol (E422); klorovodikova kislina, koncentrirana (za uravnavanje pH); umetna aroma češnje; olje poprove mete; oranžno FCF (E110); sukraloza (E955).

### Izgled zdravila Ferriprox in vsebina pakiranja

Peroralna raztopina Ferriprox je prozorna, rdečeoranžna tekočina. Pakirana je v plastenkah po 250 ml ali 500 ml.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

Imetnik dovoljenja za izdelavo zdravila: Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### 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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Navodilo za uporabo

### Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete deferipron

#### **Pred začetkom jemanja natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Temu navodilu je priložena kartica, ki je namenjena bolniku/skrbniku kot opomnik. Kartico odstranite, izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox
3. Kako jemati zdravilo Ferriprox
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ferriprox
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Ferriprox in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Ferriprox vsebuje učinkovino deferipron. Zdravilo Ferriprox je kelator železa – vrsta zdravila, ki iz telesa odstrani odvečno železo.

Zdravilo Ferriprox se uporablja za zdravljenje prenasičenosti z železom, ki jo povzročijo pogoste transfuzije krvi pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ferriprox**

##### **Ne jemljite zdravila Ferriprox**

- če ste alergični na deferipron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste kdaj imeli ponavljajoče se epizode nevtropenije (znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
- če ste kdaj imeli agranulocitozo (zelo znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
- če trenutno jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Ferriprox«);
- če ste noseči ali dojite.

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

- Najresnejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi ob jemanju zdravila Ferriprox, je zelo nizka koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi. Takšno stanje, znano kot tudi huda nevtropenija ali agranulocitosa, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferriprox v kliničnih študijah. Bele krvničke pomagajo braniti pred okužbo, zato lahko zaradi nizke koncentracije nevtrofilcev tvegate resno in življenjsko nevarno okužbo. Med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox vas bo vaš zdravnik redno (vsak teden) naročal na krvne teste (za preverjanje koncentracije belih krvničk) z namenom nadziranja pojava nevtropenije. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, ki je priložena temu navodilu. O kakršnih koli

simptomih okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, takoj obvestite svojega zdravnika.

- Če ste HIV pozitivni ali če je delovanje vaših jeter hudo okvarjeno, vam bo zdravnik morda priporočil dodatne preiskave.

Zdravnik vas bo tudi napotil na preiskave, s katerimi bo nadzoroval obremenitev telesa z železom. Poleg tega vas bo morda napotil na biopsijo jeter.

### **Druga zdravila in zdravilo Ferriprox**

Ne jemljite zdravil, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Ferriprox«). Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno z zdravilom Ferriprox ne jemljite antacidov na osnovi aluminija.

Pred jemanjem vitamina C ob zdravilu Ferriprox se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### **Nosečnost in dojenje**

Zdravila ne jemljite, če ste noseči ali poskušate zanositi. To zdravilo lahko hudo poškoduje otroka. Med jemanjem zdravila Ferriprox morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri svojem zdravniku se pozanimajte, katera metoda je najboljša za vas. Če med jemanjem zdravila Ferriprox zanosite, nemudoma prenehajte z jemanjem zdravila in o tem obvestite zdravnika.

Ne jemljite zdravila Ferriprox, če dojite. Glejte opozorilno kartico za bolnika/skrbnika, priloženo temu navodilu.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Podatek ni potreben.

## **3. Kako jemati zdravilo Ferriprox**

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte zdravnikova navodila. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Količina zdravila Ferriprox, ki ga boste jemali, je odvisna od vaše telesne mase. Običajen odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupen dnevni odmerek 75 mg/kg. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 100 mg/kg. Prvi odmerek vzemite zjutraj, drugi odmerek opoldne, tretjega pa zvečer. Ferriprox lahko jemljete s hrano ali brez. Zdravilo Ferriprox se boste morda lažje spomnili vzeti, če ga boste jemali ob obrokih.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ferriprox, kot bi smeli**

Ni poročil o akutnem prevelikem odmerjanju zdravila Ferriprox. Če ste po nesreči vzeli večji odmerek od predpisanega, obvestite svojega zdravnika.

### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Ferriprox**

Zdravilo Ferriprox bo najbolj učinkovito, če ne boste pozabili vzeti niti enega odmerka. Če pozabite na odmerek, ga vzemite takrat, ko se na to spomnite, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Če izpustite več kot en odmerek, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljene odmerke, ampak nadaljujte po običajnem razporedu. Dnevnih odmerkov ne spreminjajte, ne da bi se o tem najprej posvetovali s svojim zdravnikom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinek jemanja zdravila Ferriprox je zelo nizka koncentracija belih krvnih celic (nevtrofilcev). To stanje, znano kot huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Ferriprox v kliničnih študijah. Nizko število belih krvnih celic je lahko povezano s hudo in potencialno življenjsko ogrožajočo okužbo. Če se pojavijo simptomi okužbe, kot so: zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- trebušne bolečine
- slabost
- bruhanje
- rdečkastorjav urin

Če se pri vas pojavita slabost ali bruhanje, bo morda pomagalo, če vzamete zdravilo Ferriprox skupaj s hrano. Sprememba barve urina se pogosto pojavi, vendar ni škodljiva.

**Pogosti neželeni učinki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka koncentracija belih krvničk (agranulocitoza in nevtropenija)
- glavobol
- driska
- povečanje jetrnih encimov
- utrujenost
- povečanje apetita

**Neznana pogostost** (pogostosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijske reakcije, vključno s kožnim izpuščajem in koprivnico

Bolečine in otekanje sklepov se lahko pojavijo v razponu od blagih bolečin v enem ali več sklepih do hudih bolečin, ki ovirajo gibljivost. V večini primerov so bolečine izginile, medtem ko so bolniki nadaljevali z jemanjem zdravila Ferriprox.

Pri otrocih, ki so prostovoljno nekaj let prejeli več kot dvakraten največji priporočeni odmerek 100 mg/kg/dan pa tudi pri otrocih, ki so prejeli standardni odmerek, so poročali o nevroloških motnjah (kot so tremor, motnje pri hoji, dvojni vid, neželena krčenje mišic in težave s koordinacijo gibanja). Ti simptomi so se pri otrocih popravili po prekinitvi jemanja zdravila Ferriprox.

#### Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Ferriprox**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Steklenička naj bo trdno zaprta, da je vsebina zaščitena pred vlago. Po odprtju porabite v 50 dneh.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.



## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Ferriprox

Učinkovina je deferipron. Vsaka 1000 mg tableta vsebuje 1000 mg deferiprona.

Druge sestavine so: *Jedro tablete*: metilceluloza, krosповidon, magnezijev stearat. *Obloga*: hipromeloza, hidroksipropilceluloza, makrogol, titanov dioksid.

### Izgled zdravila Ferriprox in vsebina pakiranja

Ferriprox 1000 mg tablete so bele do sivobelega filmsko obložene tablete, v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zarezna »1000«, druga stran je gladka. Tablete imajo zarezo, po kateri se lahko prepolovijo. Ferriprox je pakiran v plastenkah po 50 tablet.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

Imetnik dovoljenja za izdelavo zdravila: Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Nizozemska

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

**OPOZORILNA KARTICA ZA BOLNIKA/SKRBNIKA**

<p>((naslovna stran))</p> <p><b>Pomembna opozorila glede varnosti bolnikov, ki jemljejo zdravilo Ferriprox (deferipron)</b></p> <p>Zdravnik, ki je predpisal zdravilo: _____</p> <p>Tel. št.: _____</p>	<p>((zadnja stran))</p> <p><b>ZA ŽENSKE V RODNI DOBI</b></p> <p>Zdravila Ferriprox ne jemljite, če ste noseči ali poskušate zanositi. Jemanje zdravila med nosečnostjo lahko resno škoduje nerojenemu otroku.</p> <p>Med jemanjem tega zdravila morate uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pri zdravniku se pozanimajte, katera metoda je za vas najprimernejša. Če med jemanjem zdravila Ferriprox zanosite, ga takoj prenehajte jemati in obvestite zdravnika. Če dojite, zdravila ne smete jemati.</p>
<p>((1. notranja stran))</p> <p><b>SPREMLJANJE ŠTEVILA BELIH KRVNIČK MED JEMANJEM ZDRAVILA FERRIPROX</b></p> <p>Obstaja majhna možnost, da med jemanjem zdravila Ferriprox pride do agranulocitoze (zelo nizko število belih krvničk), ki lahko vodi do resne okužbe. Čeprav se agranulocitoza pojavi le pri 1 do 2 od 100 bolnikov, je zelo pomembno, da redno opravljate krvne teste.</p>	<p>((2. notranja stran))</p> <p>Poskrbite za naslednje:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. vsak teden opravite krvne teste.</li><li>2. Če se pri vas pojavijo znaki, kot so vročina, vneto grlo ali simptomi, podobni kot pri gripi, takoj obvestite zdravnika.</li></ol>