

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Feraccru 30 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 30 mg żelaza [w postaci żelaza(III) maltolu].

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

każda kapsułka zawiera 91,5 mg laktozy jednowodnej, 0,3 mg czerwieni Allura AC (E 129) oraz 0,1 mg żółcieni pomarańczowej FCF (E 110).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki twarde

Czerwone kapsułki z nadrukiem "30", (o długości 19 mm i średnicy 7 mm)

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Feraccru jest wskazany w leczeniu niedoboru żelaza u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1 kapsułkę dwa razy na dobę, rano i wieczorem, na pusty żołądek (patrz punkt 4.5).

Czas trwania leczenia zależy od stopnia nasilenia niedoboru żelaza, ale na ogół potrzebne jest co najmniej 12 tygodni leczenia. Zaleca się kontynuowanie leczenia tak długo, jak jest to konieczne do uzupełnienia zasobów żelaza w organizmie, na podstawie wyników badania krwi.

Osoby w podeszłym wieku i pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek

Nie ma potrzeby modyfikacji dawki u osób w podeszłym wieku lub u osób z zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \geq 15$ ml/min/1,73 m²).

Brak jest dostępnych danych klinicznych na temat konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby i (lub) nerek ($eGFR < 15$ ml/min/1,73 m²).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Feraccru u dzieci (w wieku 17 lat i poniżej). Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki Feraccru należy przyjmować w całości na pusty żołądek (popijając połową szklanki wody), gdyż wchłanianie żelaza zmniejsza się, gdy przyjmuje się je z pokarmem (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Hemochromatoza i inne zespoły przeładowania żelazem.
- Pacjenci otrzymujący wielokrotne przetoczenia krwi.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Rozpoznanie niedoboru żelaza lub niedokrwistości z niedoboru żelaza (NNŻ) należy ustalić na podstawie wyników badania krwi. Ważne jest zbadanie przyczyny niedoboru żelaza oraz wykluczenie przyczyn niedokrwistości innych niż niedobór żelaza.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Feraccru u pacjentów z nasileniem choroby zapalnej jelit (ChZJ) oraz chorych na ChZJ z hemoglobina (Hb) < 9,5 g/dl).

Należy unikać jednoczesnego podawania żelaza(III) maltolu o z dożylnym żelazem, dimerkapolem, chloramfenikolem lub metylodopą (patrz punkt 4.5).

Produkt leczniczy zawiera laktozę. Lek nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy zawiera także czerwien Allura AC (E 129) i żółcień pomarańczową FCF (E 110): te barwniki te mogą powodować reakcje uczuleniowe.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo „niezawierający sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z żelaza(III) maltolem. Na podstawie badań *in vitro*, maltol jest glukuronizowany przez UGT1A6 (patrz punkt 5.2).

Pokarm hamuje wchłanianie produktu leczniczego Feraccru. Leczenie należy przyjmować na pusty żołądek (patrz punkt 4.2).

Dożylnie podawanie soli żelaza

Jednoczesne przyjmowanie produktu leczniczego Feraccru i dożylnie podawanie żelaza może prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego a nawet omdlenia, w wyniku szybkiego uwolnienia żelaza z powodu wysycenia transferryny przez dożylnie podane żelazo.

Produkty lecznicze, które mogą wpływać na wchłanianie i dystrybucję żelaza z produktu leczniczego Feraccru

Sole wapnia i magnezu (np. trójkrzemian magnezu) mogą zmniejszać wchłanianie żelaza przyjętego doustnie. Preparaty żelaza należy przyjmować w odstępie co najmniej 2 godzin od przyjęcia tych związków.

Wpływ produktu leczniczego Feraccru na wchłanianie innych produktów leczniczych

Doustnie podawane żelazo zmniejsza wchłanianie penicylaminy, bisfosfonianów, cyprofloksacyny, entakaponu, lewodopy, lewofloksacyny, lewotyroksyny (tyroksyny), moksyflokscyny, mykofenolatu, norfloksacyny i ofloksacyny. Te produkty lecznicze należy podawać w odstępie co najmniej 2 godzin od podania produktu leczniczego Feraccru.

Podczas doustnego przyjmowania żelaza jednocześnie z tetracykliną zmniejszyć się może wchłanianie zarówno żelaza, jak i antybiotyku. Preparaty żelaza i tetracykliny należy podawać w odstępie 2-3 godzin.

Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie żelaza i dimerkaprolu ma działanie nefrotoksyczne (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie chloramfenikolu opóźnia klirens żelaza z osocza i wbudowywanie żelaza do krwinek czerwonych oraz zakłóca erytropoezę (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie żelaza z metyldopą może hamować działanie metyldopy obniżające ciśnienie tętnicze (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Umiarkowana ilość danych dotyczących doustnego stosowania żelaza(III) u kobiet w ciąży nie wskazuje na wady rozwojowe ani toksyczny wpływ na płód/norodka. Ogólnoustrojowe narażenie na nienaruszony kompleks żelazo-maltol jest nieistotne.

W razie potrzeby można rozważyć stosowanie produktu leczniczego Feraccru w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wykazano wpływu doustnego żelaza(III) na noworodki/niemowlęta karmione piersią przez leczone matki. Maltol żelaza(III) nie jest dostępny w krążeniu systemowym, więc prawdopodobnie nie przenika do mleka kobiecego.

Produkt leczniczy Feraccru można stosować podczas karmienia piersią, jeśli jest to uzasadnione klinicznie.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu maltolu żelaza(III) na płodność człowieka. Nie przewiduje się wpływu na płodność, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja na maltol żelaza(III) jest nieistotna.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Feraccru nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były objawy ze strony przewodu pokarmowego [ból brzucha (8%), wzdęcia (4%), zaparcie (4%), dyskomfort (2%) lub napięcie (2%) w obrębie jamy brzusznej oraz biegunka (3%)], w większości przypadków o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. Zgłaszanymi działaniami niepożądanymi o nasileniu ciężkim były ból brzucha (4%), zaparcie (0,9%) i biegunka (0,9%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 1. przedstawiono wszystkie działania niepożądane występujące podczas przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych dotyczących produktu leczniczego Feraccru.

Częstości występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$).

Tabela 1: Działania niepożądane obserwowane podczas przeprowadzonych do tej pory badań klinicznych

Klasyfikacja układów i narządów	Często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy
Zaburzenia żołądka i jelit	Bóle brzucha (w tym w nadbrzuszu) Wzdęcia Zaparcia Dyskomfort/napięcie w obrębie jamy brzusznej Biegunka Zmiana zabarwienia stolca Nudności	Nadmierny wzrost bakterii w jelicie cienkim Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Trądzik Rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Sztywność stawów Ból kończyn
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie pragnienia
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej we krwi Podwyższona tyreotropina we krwi Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:

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

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie żelaza jest niebezpieczna, a u dzieci i niemowląt stanowi stan zagrożenia życia wymagający pilnej interwencji.

Objawy przedawkowania żelaza

Do wczesnych objawów podmiotowych i przedmiotowych należą nudności, wymioty, bóle brzucha i biegunka. Wymioty i stolce mogą mieć zabarwienie szare lub czarne. W łagodnych przypadkach wczesne objawy ustępują, ale w cięższych przypadkach mogą pojawić się objawy niedostatecznej perfuzji (oziębienie dystalnych części ciała i niedociśnienie), kwasicy metabolicznej i ogólnoustrojowego zatrucia. W ciężkich przypadkach może dojść do nawrotu wymiotów i krwawienia z przewodu pokarmowego do 12 godzin od zażycia. W wyniku hipowolemii i bezpośredniego działania toksycznego na serce może dojść do wstrząsu. Na tym etapie pojawiają się objawy martwicy komórek wątrobowych, takie jak żółtaczką, hipoglikemia, encefalopatia i kwasica metaboliczna z dodatnią luką anionową. W wyniku niedostatecznej perfuzji tkankowej może rozwinąć się niewydolność nerek. W rzadkich przypadkach bliznowacenie żołądka wywołujące przewężenie lub stenozę odźwiernika (lub oba te powikłania łącznie) może prowadzić do częściowej lub całkowitej niedrożności jelit po 2-5 tygodniach po zażyciu.

Połączenie 20 mg/kg żelaza pierwiastkowego jest potencjalnie toksyczne, a 200-250 mg/kg jest potencjalnie śmiertelne. Żadna z metod oceny nie jest w pełni satysfakcjonująca – należy brać pod

uwagę cechy kliniczne oraz wyniki badań laboratoryjnych. Najlepszym laboratoryjnym miernikiem ciężkości zatrucia jest stężenie żelaza w surowicy mierzone po około 4 godzin od zażycia.

Postępowanie

Należy wdrożyć leczenie wspomagające objawowe zgodnie z najwyższymi standardami opieki medycznej. Należy rozważyć podanie desferoksaminy: dokładne informacje można znaleźć w informacji o produkcie dostarczonej przez wytwórcę. Hemodializa nie usuwa skutecznie żelaza, jednakże należy ją rozważyć jako metodę wspomagającą w przypadku ostrej niewydolności nerek, gdyż ułatwi to usuwanie kompleksów żelazo-desferoksamina.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: preparaty przeciw niedokrwistości, żelazo trójwartościowe, preparaty doustne, kod ATC: B03AB10.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Feraccru zawiera żelazo w postaci stabilnego żelaza trójwartościowego związanego kompleksowo z trzema ligandami maltolowymi. Struktura kompleksu umożliwia kontrolowane dostarczenie możliwego do wykorzystania żelaza, które jest wychwytywane przez ścianę jelita i przekazywane białkom transportującym i przechowującym żelazo w organizmie (odpowiednio transferynie i ferrytynie). Kompleks dysocjuje podczas wchłaniania z przewodu pokarmowego, a więc kompleks jako taki nie trafia do krążenia systemowego.

Skuteczność kliniczna

Badania ChZJ

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Feraccru w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza o nasileniu łagodnym do umiarkowanego oceniono w grupie 128 pacjentów (zakres wieku od 18 do 76 lat, 45 mężczyzn, 83 kobiety) z nieaktywną do łagodnie aktywnej postacią ChZJ (58 chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego i 70 pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna) oraz z początkowym stężeniem Hb między 9,5 g/dL i 12/13 g/dL dla kobiet /mężczyzn. Pacjentów włączono do jednego zbiorczego badania klinicznego z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo (badanie AEGIS 1/2). U 69% chorych na wrzodziejące zapalenie jelita grubego wynik w skali SCCAI wynosił ≤ 2 , a u 31% był równy 3. Wśród pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna, 83% miało wynik w skali CDAI < 150 , a 17% wynik $> 150-220$. Wszyscy pacjenci odstawili wcześniej przyjmowane doustne preparaty żelaza: u ponad 60% z nich było to spowodowane zdarzeniami niepożądanymi. Mediana czasu od ostatniej dawki wcześniej przyjmowanego preparatu żelaza wynosiła 22 miesiące w grupie eksperymentalnej i 17 miesięcy w grupie placebo. U 52% pacjentów z badania AEGIS 1 i u 33% uczestników badania AEGIS 2 wystąpiło zaostrzenie choroby jelit w okresie poprzedzających 6 miesięcy. Mediana czasu (min-maks) od wystąpienia ostatniego zaostrzenia wynosiła około 7 miesięcy (0,0-450 miesięcy). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy leczenia otrzymującej produkt Feraccru w dawce 30 mg dwa razy na dobę lub do grupy dobranej placebo. Leczenie trwało 12 tygodni. Różnica pomiędzy zmianami w odniesieniu do stanu początkowego uzyskanymi po stosowaniu produktu Feraccru lub placebo w tygodniu 12. badania wynosiła 2,25 g/dl ($p < 0,0001$). Po zakończeniu 12-tygodniowej fazy z grupą kontrolną placebo rozpoczęto podawanie produktu Feraccru w dawce 30 mg dwa razy na dobę metodą próby otwartej przez kolejne 52 tygodni u wszystkich uczestników badania.

Wyniki oceny innych kluczowych punktów końcowych skuteczności przedstawiono w Tabeli 2.

Tabela 2: Podsumowanie innych kluczowych punktów końcowych skuteczności (badanie AEGIS 1/2)

Punkt końcowy	Zmiana	Zmiana	Procent	Procent	Procent
---------------	--------	--------	---------	---------	---------

	stężenia Hb (g/dL) w odniesieniu do stanu początkowego * w tygodniu 4., średnia (SE)	stężenia Hb (g/dL) w odniesieniu do stanu początkowego * w tygodniu 8., średnia (SE)	uczestników uzyskujących normalizację stężenia Hb w tygodniu 12. (%)	uczestników uzyskujących poprawę stężenia Hb o ≥ 1 g/dl w tygodniu 12. (%)	uczestników uzyskujących poprawę stężenia Hb o ≥ 2 g/dl w tygodniu 12. (%)
Feraccru (n=64)	1,06 (0,08)***	1,79 (0,11)***	66	78	56
Placebo (n=64)	0,02 (0,08)	0,06 (0,11)	12	11	0

*HB w średnim stanie początkowym: Feraccru 11,0 (1,027) g/dL. Placebo 11,1 (0,851) g/dL;

***p<0,0001 w porównaniu z grupą placebo;

Zwiększenie stężenia hemoglobiny o co najmniej 1 g/dl w tygodniu 12. uzyskano u 90% i 69% uczestników z, odpowiednio podgrupy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (n=29) i podgrupy choroby Leśniowskiego-Crohna (n=35). Zwiększenie stężenia hemoglobiny o co najmniej 2 g/dl w tygodniu 12. uzyskano u 62% i 51% uczestników z, odpowiednio podgrupy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego i podgrupy choroby Leśniowskiego-Crohna. W obydwu badaniach wykazano również zmniejszenie niedoboru żelaza przez wzrost stężenia ferrytyny. Średnie stężenie ferrytyny (µg/L) u uczestników przyjmujących produkt leczniczy Feraccru ulegało stałej poprawie od stanu początkowego (średnia 8,6 µg/L [SD 6,77]) do tygodnia 12. (średnia 26,0 µg/L [SD 30,57]), przy czym średnia całkowita poprawa wyniosła 17,4 µg/L. Stężenie ferrytyny wzrastało dalej w trakcie długotrwałego leczenia produktem leczniczym Feraccru (średnia 68,9 µg/L [SD 96,24] do tygodnia 64., przy czym średnia całkowita poprawa wyniosła 60,3 µg/L).

Badanie dotyczące przewlekłej niewydolności nerek (PNN)

Skuteczność, bezpieczeństwo, tolerancję i parametry farmakokinetyczne (PK) produktu leczniczego Feraccru w leczeniu niedokrwistości z niedoboru żelaza u osób dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek (PNN) badano w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo (AEGIS-CKD). 167 pacjentów (zakres wieku 30–90 lat; 50 mężczyzn i 117 kobiet) ze wskaźnikiem eGFR wynoszącym ≥ 15 ml/min/1,73m² i < 60 ml/min/1,73m² oraz początkowym stężeniem Hb $\geq 8,0$ g/dl i $< 11,0$ g/dl, stężeniem ferrytyny < 250 ng/ml i wysyceniem transferyny (TSAT) $< 25\%$ lub stężeniem ferrytyny < 500 ng/ml i TSAT $< 15\%$ poddano randomizacji w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Feraccru 30 mg w kapsułkach dwa razy na dobę albo placebo dwa razy na dobę przez okres leczenia trwający 16 tygodni. Następnie przeprowadzono fazę leczenia otwartego, która obejmowała maksymalnie 36 tygodni leczenia wyłącznie produktem leczniczym Feraccru.

Po zastosowaniu produktu leczniczego Feraccru stwierdzono klinicznie i statystycznie istotny wzrost stężenia Hb w porównaniu z placebo w 16-tygodniowym okresie leczenia prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby. Średnia zmiana obliczona metodą najmniejszych kwadratów (LSM) stężenia Hb od punktu początkowego do 16. tygodnia wyniosła 0,50 g/dl w grupie otrzymującej maltol żelaza(III) oraz -0,02 g/dl w grupie otrzymującej placebo, przy czym statystycznie istotna różnica LSM wyniosła 0,52 (p=0,0149).

Zmiana LSM stężenia ferrytyny od punktu początkowego do 16. tygodnia z zastosowaniem ekstrapolacji LOCF (*Last Observation Carried Forward*) wyniosła 25,42 µg/l w grupie otrzymującej produkt leczniczy Feraccru i -7,23 µg/l w grupie otrzymującej placebo, przy czym statystycznie istotna różnica LSM wyniosła 32,65 (p=0,0007).

Badania u dzieci i młodzieży

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Feraccru w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z niedokrwistością z niedoboru żelaza (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i eliminacja

Właściwości farmakokinetyczne żelaza(III) maltolu oceniano poprzez pomiary stężenia maltolu i glukuronidu maltolu w osoczu i w moczu, jednocześnie z oznaczaniem parametrów żelaza w surowicy, po podaniu dawki pojedynczej oraz w stanie stacjonarnym (po 1 tygodniu), u 24 osób z niedoborem żelaza, przydzielonych losowo do jednej z grup otrzymujących 30, 60 lub 90 mg produktu leczniczego Feraccru dwa razy na dobę. W próbkach krwi i moczu oznaczano zawartość maltolu i glukuronidu maltolu. W próbkach surowicy oznaczano parametry żelaza.

W okresowych pomiarach stężenia maltolu w osoczu AUC_{0-t} mieściło się w zakresie od 0,022 do 0,205 h.µg/ml we wszystkich schematach dawkowania i w obu dniach badania. Badania niekliniczne wykazały, że maltol jest metabolizowany przez UGT1A6 i przez siarczanowanie. Nie wiadomo, czy produkty lecznicze hamujące enzymy UGT mogą zwiększać stężenie maltolu (patrz punkt 4.5). Maltol ulegał szybkiemu metabolizmowi do glukuronidu maltolu (AUC_{0-t} w zakresie od 9,83 do 30,9 h.µg/ml we wszystkich schematach dawkowania). Maksymalne stężenia maltolu i glukuronidu maltolu osiągnięto po upływie 1 do 1,5 godziny po doustnym podaniu produktu leczniczego Feraccru. Ekspozycja na glukuronid maltolu wzrastała w sposób proporcjonalny do dawki w zakresie dawek od 30 do 90 mg dwa razy na dobę produktu Feraccru i nie obserwowano istotnego gromadzenia żadnego ze związków po 7 dniach stosowania produktu Feraccru. Z całej ilości przyjętego doustnie maltolu, średnio od 39,8% do 60% było wydalone w postaci glukuronidu maltolu. Szczytowe wysycenie transferryny (TSAT) i całkowite stężenie żelaza w surowicy osiągnięto po 1,5 do 3 godzin po doustnym podaniu produktu Feraccru. Wartości całkowitego stężenia żelaza w surowicy i TSAT były zazwyczaj wyższe przy zwiększających się dawkach produktu Feraccru. Profile TSAT i całkowitego stężenia żelaza w surowicy były porównywalne w dniach 1 i 8.

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Feraccru badano także w stanie stacjonarnym u 15 pacjentów z opisywanego powyżej badania AEGIS1/2, którzy uczestniczyli w otwartej fazie leczenia badania przez co najmniej 7 dni (Feraccru 30 mg dwa razy na dobę). Ponownie wykonywano okresowe pomiary stężenia maltolu w osoczu, uzyskując okres półtrwania równy 0,7 godziny i C_{max} wielkości $67,3 \pm 28,3$ ng/ml. Maltol ulegał szybkiemu metabolizmowi do glukuronidu maltolu ($C_{max} = 4677 \pm 1613$ ng/ml). Maksymalne stężenia maltolu i glukuronidu maltolu uzyskano po około 1 godzinie po doustnym podaniu produktu leczniczego Feraccru. Maksymalne całkowite stężenie żelaza w surowicy stwierdzono po 1-2 godzinach po podaniu. Profile farmakokinetyczne maltolu/glukuronidu maltolu i parametrów żelaza były wzajemnie od siebie niezależne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Maltol żelaza(III)

Badania niekliniczne wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym i badań dotyczących tolerancji miejscowej przeprowadzonych do oceny maltolu żelaza(III) nie ujawniły szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Deponowanie żelaza w układzie siateczkowo-śródbłonkowym, wątrobie i śledzionie badano u psów otrzymujących maltol żelaza(III) w dawce 250 mg/kg/dobę.

Nie przeprowadzono badań toksycznego wpływu na rozrodczość i rozwój ani działania rakotwórczego maltolu żelaza(III).

Maltol

U psów, którym podawano maltol w dawce 250 mg/kg/dobę obserwowano gromadzenie hemosyderyny w komórkach Kupffera. Po podawaniu dawek 500 mg/kg/dobę obserwowano degenerację jąder i objawy toksyczne wskazujące na chelatację żelaza. Efektów tych nie obserwowano w drugim badaniu na psach podczas stosowania dawek sięgających 300 mg/kg/dobę.

Nie można całkowicie wykluczyć potencjalnego wpływu genotoksycznego maltolu. Jednakże w badaniach na myszach i szczurach otrzymujących dawki maltolu sięgające 400 mg/kg/dobę nie wykryto działań rakotwórczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Laktoza jednowodna
Sodu laurylosiarczan
Magnezu stearynian
Krzemionka koloidalna bezwodna
Krospowidon (typ A)

Oślonka kapsułki:

Hypromeloza
Błękit brylantowy FCF (E 133)
Czerwień Allura AC (E 129)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żółcień pomarańczowa FCF (E 110)

Tusz:

szkliwo szelakowe ~ 45% (20% estryfikowane) w etanolu
żelaza tlenek czarny
glikol polipropylenowy
amonu wodorotlenek 28%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu opakowania: 45 dni.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci. Każde opakowanie zawiera 14, 50, 56 lub 100 (2 butelki po 50) kapsułek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1075/001
EU/1/15/1075/002
EU/1/15/1075/003
EU/1/15/1075/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 lutego 2016
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25 listopada 2020

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(-ów) odpowiedzialnego(-ych) za zwolnienie serii

Patheon France
40 boulevard de champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports*, PSURs)**

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

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

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Tekturowe pudełko

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Feraccru 30 mg, kapsułki twarde
Żelazo [w postaci żelaza(III) maltolu]

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda kapsułka zawiera 30 mg żelaza [w postaci żelaza(III) maltolu]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę, żółcień pomarańczową FCF (E 110) i czerwień Allura AC (E 129).
Więcej informacji, patrz ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek
50 kapsułek
14 kapsułek
100 kapsułek (2 butelki po 50 kapsułek)

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:
Zużyć w ciągu 45 dni po pierwszym otwarciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1075/001
EU/1/15/1075/002
EU/1/15/1075/003
EU/1/15/1075/004

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Feraccru 30 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

Etykieta butelki

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Feraccru 30 mg, kapsułki twarde
Żelazo [w postaci żelaza(III) maltolu]

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(-YCH)

Każda kapsułka zawiera 30 mg żelaza [w postaci żelaza(III) maltolu]

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Produkt zawiera laktozę, żółcień pomarańczową FCF (E 110) i czerwień Allura AC (E 129).
Więcej informacji zawiera ulotka dołączona do opakowania.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

56 kapsułek
14 kapsułek
50 kapsułek (*dotyczy wielkości opakowań po 50 i 100 kapsułek*)

5. SPOSÓB I DROGA(-I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:
Zużyć w ciągu 45 dni po pierwszym otwarciu.

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Norgine B.V.

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/15/1075/001

EU/1/15/1075/002

EU/1/15/1075/003

EU/1/15/1075/004

13. NUMER SERII

Nr serii:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Feraccru 30 mg, kapsułki twarde żelazo [w postaci żelaza(III) maltolu]

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

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

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

Lek Feraccru zawiera żelazo [w postaci maltolu żelaza(III)]. Lek ten stosowany jest u osób dorosłych w celu leczenia niedoboru żelaza w organizmie. Niedobór żelaza prowadzi do niedokrwistości (zmniejszenia liczby krwinek czerwonych).

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Feraccru

Kiedy nie przyjmować leku Feraccru:

- jeśli pacjent ma uczulenie na maltol żelaza(III) lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli pacjent ma jakąkolwiek chorobę prowadzącą do nadmiernego gromadzenia żelaza lub zaburzeń wykorzystania żelaza przez organizm,
- jeśli pacjent ma częste przetoczenia krwi.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem leczenia, na podstawie badań krwi lekarz określi nasilenie niedokrwistości oraz sprawdzi, czy nie jest ona wywołana przyczyną inną niż niedobór żelaza (małe zapasy żelaza).

Leku Feraccru nie należy przyjmować w okresie zaostrzenia choroby zapalnej jelit (ChZJ).

Nie należy przyjmować leku Feraccru, jeśli pacjent przyjmuje dimerkaprol (lek stosowany w celu usunięcia toksycznych metali z krwi), chloramfenikol (stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych) lub metylodopę (stosowana w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi).

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać tego leczenia dzieciom i młodzieży w wieku 17 lat lub poniżej, ponieważ nie przeprowadzono badań w tej grupie wiekowej. Nadmierna ilość żelaza jest niebezpieczna u dzieci i niemowląt i może prowadzić do stanu zagrożenia życia.

Lek Feraccru a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich przyjmowanych lekach.

Należy odczekać co najmniej 2 godziny po przyjęciu leku Feraccru, zanim przyjmie się:

- suplementy lub leki zawierające magnez lub wapń,
- niektóre antybiotyki, takie jak cyprofloksacyna, tetracyklina, lewofloksacyna, moksyflokscyna, norfloksacyna i ofloksacyna,
- bisfosfoniany (stosowane w leczeniu chorób kości),
- penicylaminę (stosowaną w celu wiązania metali),
- niektóre leki stosowane w leczeniu choroby Parkinsona (entakapon, lewodopa), oraz chorób tarczycy (lewotyroksyna),
- mykofenolat (wraz z innymi lekami stosowany w zapobieganiu odrzucenia przeszczepionych narządów).

Podczas przyjmowania leku Feraccru pacjent nie powinien otrzymywać wstrzyknięć ani wlewów dożylnych żelaza.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Feraccru wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Feraccru zawiera laktozę

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

Lek Feraccru zawiera żółcień pomarańczową FCF (E 110) i czerwień Allura AC (E 129)

Żółcień pomarańczowa FCF (E 110) i czerwień Allura AC (E 129) mogą powodować reakcje uczuleniowe.

Lek Feraccru zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na kapsułkę i dlatego jest uznawany za zasadniczo „niezawierający sodu”.

3. Jak przyjmować lek Feraccru

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka to jedna kapsułka (30 mg) przyjmowana dwa razy na dobę, rano i wieczorem. Lek należy przyjmować na pusty żołądek, popijając połową szklanki wody (godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku).

Kapsułki należy połykać w całości.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Feraccru

Przyjęcie zbyt dużej ilości leku Feraccru może wywołać nudności lub wymioty, bóle brzucha i biegunkę. W przypadku przyjęcia przez pacjenta lub inną osobę nadmiernej ilości leku Feraccru, należy natychmiast zgłosić się do lekarza lub szpitala. Należy pamiętać o zabraniu ze sobą tej ulotki i pozostałych kapsułek leku w celu pokazania lekarzowi.

Pominięcie przyjęcia leku Feraccru

Należy pominąć dawkę i przyjąć kolejną o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej kapsułki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

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

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (mogą wystąpić u 1 osoby na 10) leku Feraccru są:

- bóle brzucha,
- wzdęcia (wiatry),
- zaparcia,
- uczucie dyskomfortu/napięcia w obrębie jamy brzusznej,
- biegunka,
- nudności (mdłości).
- zmiana zabarwienia stolca.

Niezbyt częstymi działaniami niepożądanymi (mogą wystąpić u 1 osoby na 100) są:

- uczucie pragnienia,
- sztywność stawów,
- bóle palców rąk/stóp,
- bóle głowy,
- trądzik, zaczerwienienie skóry,
- wymioty
- wzdęcia brzucha, bóle brzucha, nudności i biegunka spowodowane wzrostem bakterii w jelitach,
- Badania krwi mogą wykazywać zwiększoną zawartość białek (fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy) powodujących rozpad związków chemicznych we krwi, jak również tyreotropiny (hormonu pobudzającego tarczycę).

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Feraccru

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku tekturowym po: EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Leku nie należy przyjmować dłużej niż 45 dni po pierwszym otwarciu butelki.

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Feraccru

Substancją czynną leku jest 30 mg żelaza w postaci żelaza(III) maltolu.

Pozostałe składniki:

- laktoza jednowodna (patrz punkt 2)
- sodu laurylosiarczan
- magnezu stearynian
- krzemionka koloidalna bezwodna
- krospowidon (typ A)
- hypromeloza
- błękit brylantowy FCF (E 133)
- czerwień Allura AC (E 129) (patrz punkt 2)
- tytanu dwutlenek (E 171)
- żółcień pomarańczowa FCF (E 110) (patrz punkt 2)
- szkliwo szelakowe ~ 45% (20% estryfikowane) w etanolu
- żelaza tlenek czarny
- glikol polipropylenowy
- amonu wodorotlenek 28%

Jak wygląda lek Feraccru i co zawiera opakowanie

Lek Feraccru ma postać czerwonych kapsułek twardych z nadrukiem “30”, zawierających czerwonawobrazowy proszek.

Lek Feraccru jest dostępny w opakowaniach zawierających po 14, 50, 56 lub 100 (2 butelki po 50) kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Norgine B.V.
Antonio Vivaldistraat 150
1083 HP Amsterdam
Holandia

Wytwórca

Patheon France
40 Boulevard de Champaret
38300 Bourgoin-Jallieu
Francja

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

BE\LU

Norgine NV/SA
+32 16 39 27 10
medinfo.benelux@norgine.com

AT

Norgine Pharma GmbH
+43 1 8178120
Info@norgine.at

BG\CZ\HR\HU \PL\ RO\ SI\S\SK

AOP Orphan Pharmaceuticals AG
+43-1-503-72-44
office@aoporphan.com

DE

Norgine GmbH
+49 641984970
info@norgine.de

IE/UK (NI)

Norgine Pharmaceuticals Ltd.
+44 1895 826666
MedInfo@norgine.com

ES

Norgine de España, S.L.U
+34 91 375 8870
iberiamedinfo@norgine.com

FR

Norgine SAS
+33 141399400
infomedicale.norginefrance@norgine.com

IT

Norgine Italia S.r.l.
+39 0267 977211
medinfoitaly@norgine.com

PT

Norgine Portugal Farmacêutica Unipessoal, Lda
+351 218952735
iberiamedinfo@norgine.com

DK/FI/IS/NO/SE

Norgine Denmark A/S.
+45 33170400
Minfonordic@norgine.com

NL

Norgine B.V.
+31 20 567 0900
medinfo.benelux@norgine.com

EE\EL\CY\LV\LT\MT

Norgine B.V.
+44 1895 826600
GMedicalAffairs@norgine.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

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

Signature Page for 00240525 v1.0

Approval	Corinne Granet Lifecycle Management 19-Oct-2023 13:37:50 GMT+0000
----------	---

Signature Page for 00240525 v1.0