

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

Bela do sivobela, filmsko obložena tableta v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zareza »500«, druga stran je gladka. Tableta je velika 7,1 mm × 17,5 mm × 6,8 mm in ima razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

Bela do sivobela, filmsko obložena tableta v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zareza »1000«, druga stran je gladka. Tableta je velika 7,9 mm × 19,1 mm × 7 mm in 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 1a: 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 1b: 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.

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.

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.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na 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 (glejte poglavje 4.8 »Opis izbranih neželenih učinkov«). V prvem letu zdravljenja je treba pri bolniku tedensko spremljati absolutno število nevtrofilcev (*absolute neutrophil count* – ANC). Pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Ferriprox v prvem letu prekinjeno zaradi zmanjšanja števila nevtrofilcev, je dovoljeno pogostnost spremljanja ANC po enem letu zdravljenja z deferipronom podaljšati na bolnikov interval za transfuzijo krvi (vsake 2–4 tedne).

Prehod s tedenskega spremljanja ANC na spremljanje v času transfuzije po 12 mesecih zdravljenja z zdravilom Ferriprox je treba pretehtati za vsakega posameznega bolnika glede na zdravnikovo oceno bolnikovega razumevanja ukrepov za zmanjšanje tveganj, ki so potrebni med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4 spodaj).

V kliničnih študijah se je tedensko spremljanje števila nevtrofilcev izkazalo za učinkovito pri odkrivanju primerov nevtropenije in agranulocitoze. Agranulocitoza in nevtropenija navadno izzvenita po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ferriprox, so pa poročali o smrtnih primerih agranulocitoze. Če se pri bolniku, ki jemlje deferipron, razvije okužba, je treba zdravljenje prekiniti in takoj preveriti ANC. Število nevtrofilcev je treba nato spremljati pogosteje.

Bolniki morajo vedeti, da morajo svojega zdravnika obvestiti o vsakršnih simptomih, ki kažejo na okužbo (kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali simptomi, podobni gripi). Če se pri bolniku pojavi okužba, takoj prekinite zdravljenje z deferipronom.

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 ANC manjše od $1,5 \times 10^9/l$.

Za dogodke nevtropenije ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ in $> 0,5 \times 10^9/l$)

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 kakršni koli znaki okužbe, je treba odvzeti kužnine za kulturo, opraviti primerne diagnostične postopke ter vpeljati primerno zdravljenje.

Za agranulocitozo ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$)

Upoštevajte zgornja navodila in dajajte ustrezno zdravljenje, kot so npr. kolonije granulocitov stimulirajoči faktorj. 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 cinka (Zn^{2+})

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

Bolniki, ki so pozitivni za virus človeške imunske pomanjkljivosti (*human immunodeficiency virus – 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 poglavje 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.

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

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega potenciala deferiprona (glejte poglavje 5.3) je priporočljivo, da ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo in preprečijo zanositev.

Za moške je priporočljivo, da med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox in še 3 mesece po zaključku zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo in ne zaplodijo otroka.

Nosečnost

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

Nosečnicam je treba svetovati, naj nemudoma prenehajo jemati deferipron (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 kliničnih študijah z deferipronom pri več kot 10 % vseh bolnikov so bili slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in kromaturija. Najhujši stranski učinek pri kliničnih študijah 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% bolnikov. Manj hude epizode nevtropenije so bile opažene pri približno 5 % bolnikov.

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).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Klasifikacija po organskih sistemih	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Neznana pogostost
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 učinkov

Najresnejši neželeni učinek zdravljenja v kliničnih študijah deferiprona je bila agranulocitoza (vrednost nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$) z incidenco 1,1 % (0,6 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let zdravljenja) (glejte poglavje 4.4). Združeni podatki iz kliničnih študij, pridobljeni pri bolnikih s sistemsko preobremenitvijo z železom, so pokazali, da se je 63 % primerov agranulocitoze pojavilo v prvih šestih mesecih zdravljenja, 74 % v prvem letu in 26 % po enem letu zdravljenja. Mediana časa do pojava prve epizode agranulocitoze je bila 190 dni (v razponu od 22 dni do 17,6 let), mediana trajanja v kliničnih študijah pa je bila 10 dni. Smrtni izid so opazili pri 8,3 % epizod agranulocitoze iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja, o katerih so poročali.

Opazena incidenca manj hude oblike nevtropenije (nevtrofilci $< 1,5 \times 10^9/l$) je 4,9 % (2,5 primera na 100 bolnikov-let). To stopnjo je treba upoštevati v kontekstu osnovne povečane incidence nevtropenije pri bolnikih s talasemijo, zlasti 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 varirale od blage bolečine v enem ali več sklepih do resnega artritisa z izlivom in znatno omejeno gibljivostjo. Blage artropatije so na splošno prehodne.

Povečana količina serumskih encimov v jetrih je bila opažena pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo deferipron. Pri večini teh bolnikov je bilo povečanje asimptomatsko in prehodno. Vrednosti so se vrnila 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 nezmožnosti 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 opazovali v kliničnih študijah, 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 študij (1343 bolnikov-let izpostavljenosti monoterapiji z zdravilom Ferriprox in 244 bolnikov-let izpostavljenosti zdravilu Ferriprox in deferoksaminu) so pokazali statistično značilne razlike ($p < 0,05$) v incidenci neželenih učinkov glede na organske sisteme, in sicer za »srčne bolezni«, »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil«. Incidenca »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil« je bila nižja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo, medtem ko je bila incidenca »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 incidence 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).

Incidenca neželenih učinkov pri 18 otrocih in 97 odraslih, zdravljenih s kombinirano terapijo, se med starostnima skupinama ni bistveno razlikovala, razen v incidenci 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: Druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni, kelirajzoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC02

Mehanizem delovanja

Učinkovina je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentatni ligand, ki železo veže v molarnem razmerju 3:1.

Farmakodinamski učinki

Klinične študije so pokazale, da je zdravilo Ferriprox učinkovito pri spodbujanju izločanja železa in da lahko skupni odmerek 75 mg/kg 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 deferoksamonom (sočasna uporaba obeh kelatorjev v istem dnevu, bodisi hkrati bodisi zaporedoma; npr. zdravilo 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

Študije klinične učinkovitosti so izvedli s 500 mg filmsko obloženimi tabletami.

V študijah LA16-0102, LA-01 in LA08-9701 so primerjali učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri nadziranju serumskega feritina pri bolnikih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Zdravilo Ferriprox in deferoksamin sta si bila enakovredna pri stabilizaciji ali zmanjševanju količine železa v telesu navkljub neprekinjeni transfuzijski aplikaciji železa pri teh bolnikih (brez razlike v deležu bolnikov 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 (*left ventricular ejection fraction* – LVEF)).

V študiji LA16-0102 je bila primerjana učinkovitost zdravlila Ferriprox in deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine kardialnega železa in izboljševanju delovanja srca (izmerjeno z LVEF) pri bolnikih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Naključno so izbrali 61 bolnikov 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 zdravilo Ferriprox (povprečen odmerek 92 mg/kg/dan; N = 29). V času dvanajstmesečne študije se je zdravilo Ferriprox izkazalo za učinkovitejše od deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine železa v srcu. Prišlo je do izboljšanja v srčnem T2* za več kot 3 ms pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox v primerjavi s spremembo približno 1 ms pri bolnikih, 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 prejela zdravilo Ferriprox, in za $0,32 \pm 3,38$ absolutnih enot (%) v skupini, ki je prejela deferoksamin (razlika med skupinama; $p = 0,003$).

Študija LA12-9907 je primerjala obstoj, incidenco in napredovanje srčne bolezni pri 129 bolnikih s talasemijo major, 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 bolnikov s kardialno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni bila opažena (13 % pri zdravilu Ferriprox proti 16 % pri deferoksaminu). Pri bolnikih 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 %) bolnikih, ki so jih zdravili z deferoksaminom in pri 2 (4,3 %) bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox in niso imeli srčne bolezni pri prvem ocenjevanju ($p = 0,013$). V celoti je prišlo do poslabšanja srčne disfunkcije pri manj bolnikih, 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, ki jih sponzorira družba, kjer so ugotovili manj srčnih bolezni in/ali povečano stopnjo preživetja pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox namesto deferoksaminom.

V randomizirani, s placebom kontrolirani, dvojno slepi študiji 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 serumskega feritina (1574 μ g/l do 598 μ g/l s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z 1379 μ g/l do 1146 μ 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 so ocenjevali učinek enkratnega terapevtskega (33 mg/kg) in supratevtskega (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 placebo je bila 3,01 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 5,01 ms), med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) supratevtskega odmerka in placebo 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.

Biotransformacija

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 bila odprta, nerandomizirana klinična študija z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja ledvic na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg filmsko obložene tablete. Preskušanci so bili razvrščeni v 4 skupine na podlagi ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (eGFR): zdravi prostovoljci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), blaga ledvična okvara (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), zmerna ledvična okvara (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) in huda ledvična okvara (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron-3-O-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma C_{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 bila odprta, nerandomizirana klinična študija z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja jeter na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg filmsko obložene tablete. 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 deferipron-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*. Pri deferipronu se niso pokazale neposredne mutagene lastnosti; pokazale pa so se klastogene lastnosti pri *in vitro* testih in pri živalih.

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
koloidni brezvodni silicijev dioksid

Obloga

hipromeloza
makrogol 3350
titanov dioksid

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

Jedro tablete

metilceluloza 12 do 18 mPas

krospovidon

magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza 2910

hidroksipropilceluloza

makrogol 8000

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), opremljena z otrokom varno zaporko iz polipropilena. Pakiranje po 100 tablet.

Ferriprox 1000 mg filmsko obložene tablete

Plastenka iz polietilena visoke gostote (HDPE), opremljena z otrokom varno zaporko iz polipropilena in sušilom.

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

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

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

Feriprox 500 mg filmsko obložene tablete

EU/1/99/108/001

Feriprox 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: 21. september 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.

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.

Preglednica 1: Preglednica odmerkov zdravila Ferriprox 100 mg/ml peroralna raztopina

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

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.

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.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na 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 (glejte poglavje 4.8 »Opis izbranih neželenih učinkov«). V prvem letu zdravljenja je treba pri bolniku tedensko spremljati absolutno število nevtrofilcev (*absolute neutrophil count* – ANC). Pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z zdravilom Ferriprox v prvem letu prekinjeno zaradi zmanjšanja števila nevtrofilcev, je dovoljeno pogostnost spremljanja ANC po enem letu zdravljenja z deferipronom podaljšati na bolnikov interval za transfuzijo krvi (vsake 2–4 tedne).

Prehod s tedenskega spremljanja ANC na spremljanje v času transfuzije po 12 mesecih zdravljenja z zdravilom Ferriprox je treba pretehtati za vsakega posameznega bolnika glede na zdravnikovo oceno bolnikovega razumevanja ukrepov za zmanjšanje tveganj, ki so potrebni med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4 spodaj).

V kliničnih študijah se je tedensko spremljanje števila nevtrofilcev izkazalo za učinkovito pri odkrivanju primerov nevtropenije in agranulocitoze. Agranulocitoza in nevtropenija navadno izzvenita po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Ferriprox, so pa poročali o smrtnih primerih agranulocitoze. Če se pri bolniku, ki jemlje deferipron, razvije okužba, je treba zdravljenje prekiniti in takoj preveriti ANC. Število nevtrofilcev je treba nato spremljati pogosteje.

Bolniki morajo vedeti, da morajo svojega zdravnika obvestiti o vsakršnih simptomih, ki kažejo na okužbo (kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali simptomi, podobni gripi). Če se pri bolniku pojavi okužba, takoj prekinite zdravljenje z deferipronom.

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 ANC manjše od $1,5 \times 10^9/l$.

Za dogodke nevtropenije ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ in $> 0,5 \times 10^9/l$)

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 kakršni koli znaki okužbe, je treba odvzeti kužnine za kulturo, opraviti primerne diagnostične postopke ter vpeljati primerno zdravljenje.

Za agranulocitozo ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$)

Upoštevajte zgornja navodila in dajajte ustrezno zdravljenje, kot so npr. kolonije granulocitov stimulirajoči faktorj. 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 cinka (Zn^{2+})

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

Bolniki, ki so pozitivni za virus človeške imunske pomanjkljivosti (*human immunodeficiency virus – 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 zdravljenje 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 $\mu\text{g/l}$. O sočasni uporabi zdravila Ferriprox in deferasiroksa so na voljo le omejeni podatki, zato je potrebna previdnost pri odločanju o uvedbi takega zdravljenja.

Pomožne snovi

Zdravilo Ferriprox peroralna raztopina 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

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega potenciala deferiprona (glejte poglavje 5.3) je priporočljivo, da ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo in preprečijo zanositev.

Za moške je priporočljivo, da med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox in še 3 mesece po zaključku zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo in ne zaplodijo otroka.

Nosečnost

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

Nosečnicam je treba svetovati, naj nemudoma prenehajo jemati deferipron (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 kliničnih študijah z deferipronom pri več kot 10 % vseh bolnikov so bili slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in kromaturija. Najhujši stranski učinek pri kliničnih študijah 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 % bolnikov. Manj hude epizode nevtropenije so bile opažene pri približno 5 % bolnikov.

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).

Preglednica 2: Seznam neželenih učinkov

Klasifikacija po organskih sistemih	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Neznana pogostost
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 učinkov

Najresnejši neželen učinek zdravljenja v kliničnih študijah deferiprona je bila agranulocitoza (vrednost nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$) z incidenco 1,1 % (0,6 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let zdravljenja) (glejte poglavje 4.4). Združeni podatki iz kliničnih študij, pridobljeni pri bolnikih s sistemsko preobremenitvijo z železom so pokazali, da se je 63 % primerov agranulocitoze pojavilo v prvih šestih mesecih zdravljenja, 74 % v prvem letu in 26 % po enem letu zdravljenja. Mediana časa do pojava prve epizode agranulocitoze je bila 190 dni (v razponu od 22 dni do 17,6 let), mediana trajanja v kliničnih študijah pa je bila 10 dni. Smrtni izid so opazili pri 8,3 % epizod agranulocitoze iz kliničnih študij in izkušenj v obdobju trženja, o katerih so poročali.

Opazena incidenca manj hude oblike nevtropenije (nevtrofilci $< 1,5 \times 10^9/l$) je 4,9 % (2,5 primera na 100 bolnikov-let). To stopnjo je treba upoštevati v kontekstu osnovne povečane incidence nevtropenije pri bolnikih s talasemijo, zlasti 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 izlivom in znatno omejeno gibljivostjo. Blage artropatije so na splošno prehodne.

Povečana količina serumskih encimov v jetrih je bila opažena pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo deferipron. Pri večini teh bolnikov je bilo povečanje asimptomatsko in prehodno. Vrednosti so se vrnila 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 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 opazovali v kliničnih študijah, 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 študij (1343 bolnikov-let izpostavljenosti monoterapiji z zdravilom Ferriprox in 244 bolnikov-let izpostavljenosti zdravilu Ferriprox in deferoksaminu) so pokazali statistično značilne razlike ($p < 0,05$) v incidenci neželenih učinkov glede na organske sisteme, in sicer za »srčne bolezni«, »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil«. Incidenca »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil« je bila nižja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo, medtem ko je bila incidenca »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 incidence 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).

Incidenca neželenih učinkov pri 18 otrocih in 97 odraslih, zdravljenih s kombinirano terapijo, se med starostnima skupinama ni bistveno razlikovala, razen v incidenci 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: Druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni, kelirajoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC02

Mehanizem delovanja

Učinkovina je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentatni ligand, ki železo veže v molarnem razmerju 3:1.

Farmakodinamski učinki

Klinične študije so pokazale, da je zdravilo Ferriprox učinkovito pri spodbujanju izločanja železa in da lahko skupni odmerek 75 mg/kg 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. zdravilo 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

Študije klinične učinkovitosti so izvedli s 500 mg filmsko obloženimi tabletami.

V študijah LA16-0102, LA-01 in LA08-9701 so primerjali učinkovitost zdravila Ferriprox in deferoksamina pri nadziranju serumskega feritina pri bolnikih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Zdravilo Ferriprox in deferoksamin sta si bila enakovredna pri stabilizaciji ali zmanjševanju količine železa v telesu navkljub neprekinjeni transfuzijski aplikaciji železa pri teh bolnikih (brez razlike v deležu bolnikov 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 (*left ventricular ejection fraction* – 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 bolnikih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Naključno so izbrali 61 bolnikov 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 zdravilo Ferriprox (povprečen odmerek 92 mg/kg/dan; N = 29). V času dvanajstmesečne študije se je zdravilo Ferriprox izkazalo za učinkovitejše od deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine železa v srcu. Prišlo je do izboljšanja v srčnem T2* za več kot 3 ms pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox v primerjavi s spremembo približno 1 ms pri bolnikih, 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 prejemale

zdravilo Ferriprox, in za $0,32 \pm 3,38$ absolutnih enot (%) v skupini, ki je prejela deferoksamin (razlika med skupinama; $p = 0,003$).

Študija LA12-9907 je primerjala obstoj, incidenco in napredovanje srčne bolezni pri 129 bolnikih s talasemijo major, 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 bolnikov s kardialno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni bila opažena (13 % pri zdravilu Ferriprox proti 16 % pri deferoksaminu). Pri bolnikih 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 %) bolnikih, ki so jih zdravili z deferoksaminom in pri 2 (4,3 %) bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox in niso imeli srčne bolezni pri prvem ocenjevanju ($p = 0,013$). V celoti je prišlo do poslabšanja srčne disfunkcije pri manj bolnikih, 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, ki jih sponzorira družba, kjer so ugotovili manj srčnih bolezni in/ali povečano stopnjo preživetja pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Ferriprox namesto deferoksaminom.

V randomizirani, s placebom kontrolirani, dvojno slepi študiji 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 serumskega 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 so ocenjevali učinek enkratnega terapevtskega (33 mg/kg) in supratevtskega (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) supratevtskega 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.

Biotransformacija

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

Opravljena je bila odprta, nerandomizirana klinična študija z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja ledvic na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg filmsko obložene tablete. Preskušanci so bili razvrščeni v 4 skupine na podlagi ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (eGFR): zdravi prostovoljci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), blaga ledvična okvara (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), zmerna ledvična okvara (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) in huda ledvična okvara (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron-3-*O*-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma C_{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

Opravljena je bila odprta, nerandomizirana klinična študija z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja jeter na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka zdravila Ferriprox 33 mg/kg filmsko obložene tablete. 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*. Pri deferipronu se niso pokazale neposredne mutagene lastnosti; pokazale pa so se klastogene lastnosti pri *in vitro* testih in pri živalih.

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)
koncentrirana klorovodikova kislina (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).

Vsako pakiranje vsebuje eno plastenko 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

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

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: 21. september 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. PROIZVAJALEC, 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. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM 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 (PSUR)

Zahteve glede PSUR 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 kartico za bolnika, katere besedilo je vključeno v prilogi IIIA. Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila:

- za informiranje bolnikov o pomembnosti rednega spremljanja števila nevtrofilcev med zdravljenjem z deferipronom;
- za informiranje bolnikov o pomembnosti vsakršnih simptomov okužbe med jemanjem deferiprona;
- opozorilo za ženske v rodni dobi, da ne smejo zanositi, saj lahko deferipron resno škoduje nerojenemu otroku.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

500 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

PLASTENKA S 100 TABLETAMI

ŠKATLA

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

filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

KARTICA ZA BOLNIKA priložena

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

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/108/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

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 PRIMARNI OVOJNINI**500 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****PLASTENKA S 100 TABLETAMI****NALEPKA****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**

filmsko obložena tableta

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**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

Chiesi (logotip)

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/108/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

PLASTENKA Z 250 ML ALI S 500 ML PERORALNE RAZTOPINE

ŠKATLA

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). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

250 ml
500 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

KARTICA ZA BOLNIKA priložena

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po odprtju porabite v 35 dneh.

Datum odprtja: _____

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

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

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

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 PRIMARNI OVOJNINI

PLASTENKA Z 250 ML ALI S 500 ML PERORALNE RAZTOPINE

NALEPKA

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). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

peroralna raztopina

250 ml
500 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**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

Chiesi (logotip)

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

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

1000 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE

PLASTENKA S 50 TABLETAMI

ŠKATLA

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

filmsko obložena tableta

50 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

KARTICA ZA BOLNIKA priložena

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

Po odprtju porabite v 50 dneh.

Datum odprtja: _____

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**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/99/108/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**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

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**1000 MG FILMSKO OBLOŽENE TABLETE****PLASTENKA S 50 TABLETAMI****NALEPKA****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**

filmsko obložena tableta

50 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
za peroralno uporabo

**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

Chiesi (logotip)

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

EU/1/99/108/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

KARTICA ZA BOLNIKA

<p>((zadnja stran))</p> <p>NOSEČNOST, PLODNOST, DOJENJE</p> <p>Zdravila Ferriprox ne jemljite, če ste noseči, poskušate zanositi ali dojite. Zdravilo Ferriprox lahko resno škoduje otroku. Če med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox zanosite ali dojite, takoj obvestite zdravnika in poiščite zdravniško pomoč.</p> <p>Za ženske v rodni dobi je priporočljivo, da med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Za moške je priporočljivo, da med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Pri zdravniku se pozanimajte, katera metoda je za vas najprimernejša.</p> <p style="text-align: right;">4</p>	<p>((naslovna stran))</p> <p>KARTICA ZA BOLNIKA</p> <p>Pomembna opozorila glede varnosti bolnikov, ki jemljejo zdravilo Ferriprox (deferipron)</p> <p>Zdravnik, ki je predpisal zdravilo: _____</p> <p>Tel.: _____</p> <p style="text-align: right;">1</p>
<p>((1. notranja stran))</p> <p>SPREMLJANJE ŠTEVILA BELIH KRVNIČK MED JEMANJEM ZDRAVILA FERRIPROX</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 style="text-align: right;">2</p>	<p>((2. notranja stran))</p> <p>Poskrbite za naslednje:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Prvo leto zdravljenja z zdravilom Ferriprox redno hodite na preiskave za spremljanje krvne slike, nato pa tako pogosto, kot vam priporoči zdravnik.2. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo. <p style="text-align: right;">3</p>

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 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 z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- V tej škatli je priložena kartica za bolnika. Kartico za bolnika odstranite, izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo. To kartico za bolnika pokažite zdravniku, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, kot je zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi.

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. Zdravnik vam bo naročil, da morate med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox redno na krvne preiskave za spremljanje nevtropenije (za preverjanje števila belih krvnih celic), ki vam jih bodo opravili morda celo vsak teden. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte kartico za

bolnika, ki je priložena v tej škatli. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo.

- Če ste pozitivni za virus človeške imunske pomanjkljivosti (*human immunodeficiency virus* – HIV) ali če je delovanje vaših jeter ali ledvic 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 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

Zdravilo Ferriprox lahko škoduje nerojenemu otroku, če se uporablja pri nosečnicah. Zdravila Ferriprox ni dovoljeno uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če ste noseči ali zanosite med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Tako za ženske kot tudi moške bolnike je priporočljivo, da pri svoji spolni aktivnosti upoštevajo posebne previdnostne ukrepe, če obstaja kakršna koli možnost zanositve: za ženske v rodni dobi je priporočljivo, da med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Za moške je priporočljivo, da med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Ne jemljite zdravila Ferriprox, če dojite. Glejte kartico za bolnika, priloženo v tej škatli.

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. Običajni odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupni dnevni odmerek 75 mg/kg. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 100 mg/kg. Prvi odmerek vzemite zjutraj, drugi odmerek opoldne, tretjega pa zvečer. Zdravilo 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 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):

- bolečine v trebuhu;
- 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 sklepu 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 katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z 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. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

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, koloidni brezvodni silicijev dioksid;

obloga: hipromeloza, makrogol, titanov dioksid.

Izgled zdravila Ferriprox in vsebina pakiranja

Bela do sivobela filmsko obložena tableta v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zarezka »500«, druga stran je gladka. Tableta je velika 7,1 mm × 17,5 mm × 6,8 mm in ima zarezo. Tableta se lahko deli na enaki polovici. Zdravilo Ferriprox je na voljo v platenkah po 100 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvajalec:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nizozemska

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

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

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 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 z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- V tej škatli je priložena kartica za bolnika. Kartico za bolnika odstranite, izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo. To kartico za bolnika pokažite zdravniku, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, kot je zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi.

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. Zdravnik vam bo naročil, da morate med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox redno na krvne preiskave za spremljanje nevtropenije (za preverjanje števila belih krvnih celic), ki vam jih bodo opravili morda celo vsak teden. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte kartico za

bolnika, ki je priložena v tej škatli. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo.

- Če ste pozitivni za virus človeške imunske pomanjkljivosti (*human immunodeficiency virus* – HIV) ali če je delovanje vaših jeter ali ledvic 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 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

Zdravilo Ferriprox lahko škoduje nerojenemu otroku, če se uporablja pri nosečnicah. Zdravila Ferriprox ni dovoljeno uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če ste noseči ali zanosite med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Tako za ženske kot tudi moške bolnike je priporočljivo, da pri svoji spolni aktivnosti upoštevajo posebne previdnostne ukrepe, če obstaja kakršna koli možnost zanositve: za ženske v rodni dobi je priporočljivo, da med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Za moške je priporočljivo, da med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Ne jemljite zdravila Ferriprox, če dojite. Glejte kartico za bolnika, priloženo v tej škatli.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Podatek ni potreben.

Zdravilo Ferriprox peroralna raztopina 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. Običajni odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupni 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. Zdravilo 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):

- bolečine v trebuhu;
- 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 sklepu 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 katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z 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. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

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. En ml peroralne raztopine vsebuje 100 mg deferiprona.

Pomožne snovi so: prečiščena voda; hidroksietilceluloza; glicerol (E422); koncentrirana klorovodikova kislina, (za uravnavanje pH); umetna aroma češnje; olje poprove mete; sončno rumeno FCF (E110); sukraloza (E955). Glejte poglavje 2 »Zdravilo Ferriprox peroralna raztopina vsebuje sončno rumeno FCF (E110)«.

Izgled zdravila Ferriprox in vsebina pakiranja

Prozorna, rdečeoranžna tekočina. Zdravilo Ferriprox je pakirano v plastenkah po 250 ml ali 500 ml.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Proizvajalec:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.
Archimedesweg 25
2333 CM Leiden
Nizozemska

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

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.
Tel: + 420 261221745

Magyarország

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Malta

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

Nederland

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

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

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 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 z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- V tej škatli je priložena kartica za bolnika. Kartico za bolnika odstranite, izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo. To kartico za bolnika pokažite zdravniku, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, kot je zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi.

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. Zdravnik vam bo naročil, da morate med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox redno na krvne preiskave za spremljanje nevtropenije (za preverjanje števila belih krvnih celic), ki vam jih bodo opravili morda celo vsak teden. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte kartico za

bolnika, ki je priložena v tej škatli. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo.

- Če ste pozitivni za virus človeške imunske pomanjkljivosti (*human immunodeficiency virus* – HIV) ali če je delovanje vaših jeter ali ledvic 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 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

Zdravilo Ferriprox lahko škoduje nerojenemu otroku, če se uporablja pri nosečnicah. Zdravila Ferriprox ni dovoljeno uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če ste noseči ali zanosite med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Tako za ženske kot tudi moške bolnike je priporočljivo, da pri svoji spolni aktivnosti upoštevajo posebne previdnostne ukrepe, če obstaja kakršna koli možnost zanositve: za ženske v rodni dobi je priporočljivo, da med zdravljenjem z zdravilom Ferriprox in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Za moške je priporočljivo, da med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Ne jemljite zdravila Ferriprox, če dojite. Glejte kartico za bolnika, priloženo v tej škatli.

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. Običajni odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupni dnevni odmerek 75 mg/kg. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 100 mg/kg. Prvi odmerek vzemite zjutraj, drugi odmerek opoldne, tretjega pa zvečer. Zdravilo 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 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):

- bolečine v trebuhu;
- 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 sklepu 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 prejemale več kot dvakraten največji priporočeni odmerek 100 mg/kg/dan pa tudi pri otrocih, ki so prejemale 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 katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z 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. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

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

Bela do sivobela filmsko obložena tableta v obliki kapsule; na eni strani je odtisnjeno »APO« zareza »1000«, druga stran je gladka. Tableta je velika 7,9 mm × 19,1 mm × 7 mm in ima zarezo. Tableta se lahko deli na enaki polovici. Zdravilo Ferriprox je pakirano v plastenkah po 50 tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italija

Proizvajalec:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nizozemska

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

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne .

Drugi viri informacij

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