

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ferriprox 500 mg potahované tablety
Ferriprox 1 000 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ferriprox 500 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje jako léčivou látku deferipronum 500 mg.

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety

Jedna tableta obsahuje jako léčivou látku deferipronum 1 000 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Ferriprox 500 mg potahované tablety

Téměř bílá potahovaná tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně bez označení, na druhé s potiskem „APO“ a „500“, každý text na jedné polovině. Tableta má rozměry 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm a je opatřena půlicí rýhou. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety

Téměř bílá potahovaná tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně bez označení, na druhé s potiskem „APO“ a „1000“, každý text na jedné polovině. Tableta má rozměry 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm a je opatřena půlicí rýhou. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Monoterapie přípravkem Ferriprox je indikována k léčbě nahromadění železa u pacientů trpících talasemií major v případě, že je současná chelační léčba kontraindikována nebo neadekvátní.

Ferriprox v kombinaci s jiným chelátem (viz bod 4.4) je indikován u pacientů s talasemií major, pokud je monoterapie jiným chelátem železa neúčinná nebo pokud prevence nebo léčba život ohrožujících důsledků nahromadění železa (zejména srdeční přetížení) vyžaduje rychlou nebo intenzivní úpravu stavu (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii deferipronem může zahájit a vést lékař se zkušenostmi z léčby nemocných s talasemií.

Dávkování

Deferipron se obvykle podává v dávce 25 mg/kg tělesné hmotnosti, perorálně, třikrát denně, celková denní dávka je 75 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávkování na kg tělesné hmotnosti zaokrouhlete na nejbližší polovinu tablety. Doporučené dávky dle tělesné hmotnosti po 10 kg jsou v níže uvedených tabulkách.

Dávka 75 mg/kg/den se rovná počtu tablet uváděných v následujících tabulkách pro tělesnou hmotnost pacienta. Uvedeny jsou příklady tělesných hmotností po 10 kg.

Tabulka 1a: Tabulka dávek pro Ferriprox 500 mg potahované tablety

Tělesná hmotnost (kg)	Celková denní dávka (mg)	Dávka (mg/třikrát denně)	Počet tablet (třikrát denně)
20	1 500	500	1,0
30	2 250	750	1,5
40	3 000	1 000	2,0
50	3 750	1 250	2,5
60	4 500	1 500	3,0
70	5 250	1 750	3,5
80	6 000	2 000	4,0
90	6 750	2 250	4,5

Tabulka 1b: Tabulka dávek pro Ferriprox 1 000 mg potahované tablety

Tělesná hmotnost (kg)	Celková denní dávka (mg)	Počet 1 000mg tablet*		
		Ráno	Poledne	Večer
20	1 500	0,5	0,5	0,5
30	2 250	1,0	0,5	1,0
40	3 000	1,0	1,0	1,0
50	3 750	1,5	1,0	1,5
60	4 500	1,5	1,5	1,5
70	5 250	2,0	1,5	2,0
80	6 000	2,0	2,0	2,0
90	6 750	2,5	2,0	2,5

*počet tablet zaokrouhlený na nejbližší polovinu tablety

Vzhledem k možnému zvýšení rizika nežádoucích účinků se nedoporučuje překračovat celkovou denní dávku 100 mg/kg tělesné hmotnosti (viz body 4.4, 4.8 a 4.9).

Úprava dávky

Účinek přípravku Ferriprox na snížení obsahu železa v těle je přímo závislý na dávce a stupni zvýšené zátěže železem. Po zahájení léčby přípravkem Ferriprox se doporučuje monitorování sérových koncentrací feritinu či jiných ukazatelů zátěže těla železem každé dva až tři měsíce ke zhodnocení dlouhodobé účinnosti chelační léčby na kontrolu zátěže těla železem. Úpravy dávky by měly být přizpůsobeny odpovědi u individuálního pacienta a terapeutickým cílům (udržení či snížení zátěže těla železem). Jestliže hladina feritinu v séru klesne pod 500 µg/l, mělo by být uvažováno o přerušení léčby deferipronem.

Úprava dávky při použití s jinými cheláty železa

U pacientů, u kterých je monoterapie nedostatečná, lze Ferriprox použít s deferoxaminem ve standardní dávce (75 mg/kg denně), která by však neměla překročit dávku 100 mg/kg denně.

V případě srdečního selhání způsobeném vysokou hladinou železa by měl být k léčbě deferoxaminem přidán Ferriprox v dávce 75-100 mg/kg denně. Je třeba si prostudovat informace o přípravku deferoxamin.

Současné použití chelátů železa se nedoporučuje u pacientů, jejichž hladina feritinu v krevním séru klesne pod 500 µg/l z důvodu rizika nadměrné eliminace železa.

Porucha funkce ledvin

Nevyžaduje se úprava dávky u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Bezpečnost a farmakokinetika Ferriproxu u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu nejsou známy.

Porucha funkce jater

Nevyžaduje se úprava dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Bezpečnost a farmakokinetika Ferriproxu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou známy.

Pediatrická populace

O použití deferipronu u dětí mezi 6 a 10 lety věku jsou k dispozici jen omezené údaje a informace o jeho použití u dětí do 6 let zcela chybí.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Opakované epizody neutropenie v anamnéze.
- Agranulocytóza v anamnéze.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Vzhledem k tomu, že mechanismus vyvolání neutropenie deferipronem není znám, pacienti nesmí používat léčivé přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají neutropenii nebo které mohou vyvolat agranulocytózu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neutropenie/agranulocytóza

Deferipron prokazatelně způsobuje neutropenii včetně agranulocytózy (viz bod 4.8 „Popis vybraných nežádoucích účinků“). Během prvního roku terapie je třeba absolutní počty neutrofilů (ANC) u pacienta kontrolovat každý týden. Pokud léčbu Ferriproxem nebylo nutno během prvního roku přerušit kvůli poklesu počtu neutrofilů, lze interval kontrol ANC po prvním roce prodloužit tak, aby odpovídal intervalu krevních transfuzí (každé 2–4 týdny).

Přechod z týdenních kontrol ANC na kontroly shodné s intervalem krevních transfuzí po 12 měsících terapie Ferriproxem je třeba posoudit individuálně podle toho, jak pacient podle zhodnocení lékaře chápe nutnost opatření k minimalizaci rizika během terapie (viz bod 4.4 níže).

V klinických studiích se tyto týdenní kontroly počtu neutrofilů osvědčily při detekci neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza a neutropenie po vysazení Ferriproxu obvykle ustoupí, byly však hlášeny i fatální případy agranulocytózy. Pokud se u nemocného během léčby deferipronem vyvine infekce, přerušete neprodleně terapii a zkontrolujte ANC. Počet neutrofilů je pak třeba sledovat častěji.

Pacienty je třeba informovat, aby svému lékaři hlásili veškeré příznaky infekce (jako je horečka, bolest v krku a chřipkové příznaky). V případě infekce podávání deferipronu ihned přerušete.

Doporučený postup pro případ neutropenie je nastíněn níže. Doporučujeme tento protokol připravit dříve, než zahájíte jakoukoli léčbu deferipronem.

Léčba deferipronem nesmí být zahájena, jestliže má pacient neutropenii. Riziko agranulocytózy a neutropenie je vyšší, pokud je počáteční ANC nižší než $1,5 \times 10^9/l$.

Výskyt neutropenie (ANC < $1,5 \times 10^9/l$ a > $0,5 \times 10^9/l$):

Poučte pacienta, aby ihned vysadil deferipron a veškeré léčivé přípravky, které mohou vyvolat neutropenii. Požádejte nemocného, aby omezil kontakty s jinými osobami a snížil tak riziko potenciální infekce. Ihned po zjištění a následně denně je potřeba vyšetřovat komplexní krevní rozbor, počet leukocytů, korigovaný na přítomnost erytrocytů s jádry, počet neutrofilů a trombocytů. Doporučuje se po úpravě neutropenie kontrolovat týdně komplexní krevní rozbor, počet leukocytů, neutrofilů a trombocytů po dobu tří po sobě následujících týdnů, aby byla získána jistota, že se pacient úplně vyléčil. Pokud by se současně s neutropenií objevily známky infekce, zajistěte patřičné kultivace a diagnostická vyšetření a nasad'te vhodný terapeutický postup.

Výskyt agranulocytózy (ANC < $0,5 \times 10^9/l$):

Postupujte podle výše uvedených pokynů a aplikujte vhodnou terapii jako např. granulocytové růstové faktory, a to ode dne, kdy byly potíže zjištěny; aplikujte denně do obnovení normální hladiny neutrofilů. Zajistěte ochrannou izolaci, a pokud je to klinicky indikováno, nemocného hospitalizujte.

O opakování terapie jsou k dispozici jen omezené údaje. V případě neutropenie proto opakování terapie nedoporučujeme. V případě agranulocytózy je opakování terapie kontraindikováno.

Karcinogenita/mutagenita

Vzhledem k výsledkům předklinických testů genotoxicity nelze kancerogenní potenciál deferipronu vyloučit (viz bod 5.3).

Koncentrace zinku (Zn^{2+}) v plazmě

Doporučujeme také sledování plazmatických hladin Zn^{2+} a v případě nedostatku tohoto prvku jeho dodání.

Pacienti pozitivní na virus lidské imunodeficiencie (HIV) či jinak imunitně oslabení

O použití deferipronu u HIV pozitivních či jinak imunitně oslabených nemocných nejsou k dispozici žádné údaje. Vzhledem ke spojitosti deferipronu se vznikem neutropenie a agranulocytózy nezahajujte tuto terapii u imunitně oslabených pacientů, pokud potenciální přínos nepřevyší potenciální rizika.

Porucha funkce ledvin nebo jater a jaterní fibróza

Údaje o použití deferipronu u pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin či těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici (viz bod 5.2). Musí být věnována zvýšená pozornost pacientům s terminálním stádiem onemocnění ledvin a s těžkou poruchou funkce jater. U těchto skupin pacientů při léčbě deferipronem mají být monitorovány funkce ledvin a jater. Pokud přetrvává zvýšení sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT), má se zvážít přerušování terapie deferipronem.

U nemocných s talasemií existuje spojitost mezi jaterní fibrózou a nadměrnou zátěží železem, resp. hepatitidou typu C. Zvláště pečlivě zajistěte optimální chelaci železa u pacientů se hepatitidou typu C. U těchto nemocných doporučujeme pečlivě sledovat histologii jater.

Zabarvení moči

Informujte nemocné, že může dojít k zabarvení moči dohněda až dorezava vzhledem k vylučování komplexu železa a deferipronu.

Neurologické poruchy

U dětí léčených po dobu několika let dávkou převyšující více než 2,5krát maximální doporučenou dávku byly pozorovány neurologické poruchy, ale byly pozorovány také u standardních dávek deferipronu. Předepisující osoby jsou upozorněny, že používání dávek vyšších než 100 mg/kg/den se nedoporučuje. Pokud jsou pozorovány neurologické poruchy, je třeba užívání deferipronu přerušit (viz body 4.8 a 4.9).

Kombinované použití s jinými cheláty železa

Použití kombinované léčby je třeba zvažovat případ od případu. Odpověď na léčbu je třeba pravidelně vyhodnocovat a je třeba přísně sledovat výskyt nežádoucích účinků. Úmrtí a život ohrožující stavy (způsobené agranulocytózou) byly hlášeny při užívání deferipronu v kombinaci s deferoxaminem. Kombinovaná léčba s deferoxaminem se nedoporučuje v případech, kdy je monoterapie kterýmkoliv chelátem dostatečná nebo když hladina feritinu v krevním séru klesne pod 500 µg/l. O kombinovaném použití Ferriproxu a deferasiroxu jsou k dispozici omezené údaje a při zvažování této kombinace je třeba postupovat obezřetně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že mechanismus vyvolání neutropenie deferipronem není znám, pacienti nesmí používat léčivé přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají neutropenii nebo které mohou vyvolat agranulocytózu (viz bod 4.3).

Vzhledem k tomu, že se však tato sloučenina váže na kationty kovů, existuje možnost interakce mezi deferipronem a trojmocnými kation-dependentními léčivými přípravky jako např. antacidy na hliníkové bázi. Z tohoto důvodu se nedoporučuje současné užívání antacid na bázi hliníku a deferipronu.

Bezpečnost současného použití deferipronu a vitamínu C nebyla dosud oficiálně sledována. Vzhledem k hlášeným nežádoucím interakcím mezi deferoxaminem a vitamínem C postupujte při současném podávání deferipronu a vitamínu C opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a u žen

S ohledem na genotoxický potenciál deferipronu (viz bod 5.3) se ženám ve fertilním věku doporučuje používat účinnou antikoncepci a vyvarovat se otěhotnění po celou dobu léčby přípravkem Ferriprox a ještě 6 měsíců po dokončení léčby.

Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci a nepočít dítě po dobu užívání přípravku Ferriprox a ještě 3 měsíce po dokončení léčby.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání deferipronu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly toxický vliv na reprodukci (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známo.

Těhotné ženy musí být poučeny, aby léčbu deferipronem ihned ukončily (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda deferipron přechází do mateřského mléka u člověka. Prenatální a postnatální reprodukční studie na zvířatech nebyly provedeny. Kojící matky nesmí deferipron používat. Je-li léčba nevyhnutelná, kojení musí být ukončeno (viz bod 4.3).

Fertilita

U zvířat nebyly zaznamenány žádné účinky na plodnost či raný vývoj embrya (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky zaznamenanými během léčby deferipronem v klinických studiích byly nauzea, zvracení, bolest břicha a chromaturie, které se vyskytly u více než 10 % pacientů. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem zaznamenaným v klinických studiích s deferipronem byla agranulocytóza, definovaná jako absolutní počet neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9/l$, která se vyskytla přibližně u 1 % pacientů. Přibližně u 5 % pacientů byly zaznamenány méně závažné epizody neutropenie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Četnosti nežádoucích účinků: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Frekvence není známa
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie Agranulocytóza	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému		Bolesti hlavy	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolest břicha Zvracení	Průjem	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest	Chromaturie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	
Vyšetření		Zvýšení jaterních enzymů	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem terapie hlášeným z klinických studií deferipronu je agranulocytóza (neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$), s výskytem 1,1 % (0,6 případu na 100 pacientoroků léčby) (viz kapitola 4.4). Souhrnné údaje z klinických studií u pacientů se systémovým přetúžením železem ukázaly, že 63 % epizod agranulocytózy se objevilo během prvních šesti měsíců léčby, 74 % během prvního roku a po prvním roce 26 %. Medián doby do prvního výskytu agranulocytózy byl v klinických studiích 190 dní (rozsah 22 dní až 17,6 roku) a medián délky výskytu činil 10 dní. Fatální

vyústění bylo zaznamenáno u 8,3 % výskytů agranulocytózy hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

Pozorovaný výskyt méně závažné formy neutropenie (neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$) je 4,9 % (2,5 případu na 100 pacientoroků). Tuto četnost je třeba mít na paměti v souvislosti s primárně zvýšeným výskytem neutropenie u pacientů s talasemií, zejména u pacientů s hypersplenismem.

U pacientů léčených deferipronem byly hlášeny epizody průjmu, vesměs mírného a přechodného. Gastrointestinální účinky byly častější na začátku léčby a u většiny pacientů zmizely v průběhu několika týdnů bez přerušení léčby. U některých pacientů může pomoci snížení dávky deferipronu a poté její postupné zvýšení až na původní množství. U pacientů léčených deferipronem byly rovněž zaznamenány artropatie – od mírných bolestí jednoho nebo více kloubů až po těžkou artritidu s efüzí a signifikantním snížením pohyblivosti. Mírné artropatie jsou obvykle přechodné.

U některých pacientů léčených deferipronem byly zaznamenány zvýšené hladiny jaterních enzymů v séru. U většiny z těchto pacientů bylo zvýšení asymptomatické a přechodné a vrátilo se na původní hodnoty bez přerušení nebo snížení dávky deferipronu (viz bod 4.4).

U některých nemocných došlo k rozvoji fibrózy spojené se zvýšenou zátěží železem či se žloutenkou typu C.

U menší části nemocných byly s užíváním deferipronu spojeny nízké hladiny zinku v plazmě. Tyto hladiny se upravily při perorálním podávání zinku.

Byly pozorovány neurologické poruchy (např. cerebelární symptomy, diplopie, laterální nystagmus, psychomotorické zpomalení, pohyby rukou a axiální hypotonie) u dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky převyšující 2,5krát maximální doporučenou dávku 100 mg/kg/den. V poregistračních podmínkách se standardními dávkami deferipronu byly hlášeny epizody hypotonie, nestability, neschopnosti chodit a hypertonie s poruchou chůze. Neurologické poruchy progresivně ustupovaly po vysazení deferipronu (viz body 4.4 a 4.9).

Bezpečnostní profil kombinované léčby (deferipronu a deferoxaminu) pozorovaný v klinických studiích, známý z postmarketingových zkušeností nebo z publikované literatury byl konzistentní s charakteristikou pro monoterapii.

Data získaná z bezpečnostní databáze z klinických studií (expozice monoterapii Ferriproxu u 1 343 pacientů-let a expozice kombinaci Ferriproxu a deferoxaminu u 244 pacientů-let) ukázala statisticky významné ($p < 0,05$) rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků založených na třídě orgánových systémů „Srdeční poruchy“, „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ a „Poruchy ledvin a močových cest“. Výskyt „Poruch svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ a „Poruch ledvin a močových cest“ byl nižší během kombinované léčby než u monoterapie, zatímco výskyt „Srdečních poruch“ byl vyšší během kombinované léčby než u monoterapie. Vyšší míra „Srdečních poruch“ hlášených během kombinované léčby ve srovnání s monoterapií byla pravděpodobně způsobena vyšším výskytem dřívějších srdečních poruch u pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu. Je zaručeno přísné sledování srdečních nežádoucích příhod u pacientů s kombinovanou léčbou (viz bod 4.4).

Výskyty nežádoucích reakcí u 18 dětí a 97 dospělých s kombinovanou léčbou se mezi těmito dvěma věkovými skupinami významně nelišily, kromě výskytu artropatie (11,1 % u dětí versus žádný případ u dospělých, $p = 0,02$). Vyhodnocení míry reakcí při expozici u 100 pacientů-let ukázalo, že pouze míra průjmu byla významně vyšší u dětí (11,1) než u dospělých (2,0; $p = 0,01$).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky,

aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy akutního předávkování. Byly však pozorovány neurologické poruchy (např. cerebelární symptomy, diplopie, laterální nystagmus, psychomotorické zpomalení, pohyby rukou a axiální hypotonie) u dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky převyšující 2,5krát maximální doporučenou dávku 100 mg/kg/den. Po vysazení deferipronu došlo k postupnému ústupu těchto neurologických poruch.

V případě předávkování je nutno pacienta bedlivě klinicky sledovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všechny jiné terapeutické přípravky, látky tvořící cheláty se železem, ATC kód: V03AC02

Mechanismus účinku

Léčivou látkou je deferipron (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4-on), dvojjazvý ligand, který váže železo v molárním poměru 3:1.

Farmakodynamické účinky

Klinické studie prokázaly účinnost přípravku Ferriprox při stimulaci vylučování železa a celková dávka 75 mg/kg denně může zabránit progresi ukládání železa, které se hodnotí podle hladiny feritinu v séru u pacientů s talasemií vyžadujících transfuzi. Data z publikované literatury o studiích rovnováhy železa u pacientů s talasemií major ukázala, že současné použití Ferriproxu s deferoxaminem (společné podávání obou chelátů během stejného dne, ať už současně nebo po sobě, např. Ferriprox během dne a deferoxamin během noci) podporuje vyšší vylučování železa než u kteréhokoliv léčivého přípravku samostatně. Dávky Ferriproxu v těchto studiích byly v rozmezí od 50 do 100 mg/kg denně a dávky deferoxaminu od 40 do 60 mg/kg denně. Chelační terapie však nemusí nutně chránit před poškozením orgánů železem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie hodnotící klinickou účinnost byly provedeny s potahovanými tabletami 500 mg.

Studie LA16-0102, LA-01 a LA08-9701 porovnávaly účinnost přípravku Ferriprox s účinností deferoxaminu na kontrolu sérové hladiny feritinu u pacientů s talasemií závislých na transfuzích. Ferriprox a deferoxamin měly stejný účinek na vyvolání stabilizace či snížení zátěže těla železem bez ohledu na kontinuální přísun železa do těla transfuzemi u těchto pacientů (regresní analýza neukázala žádný rozdíl v podílu pacientů s negativní tendencí vývoje sérového feritinu mezi oběma terapeutickými skupinami; $p > 0,05$).

Ke kvantifikaci zátěže myokardu železem byla též použita metoda magnetické rezonance (MRI), T2*. Nadměrná zátěž železem vyvolává ztrátu signálu MRI T2* závislou na koncentraci, tudíž zvýšený obsah železa v myokardu vede ke snížení hodnot MRI T2* v myokardu. Hodnoty MRI T2* v myokardu nižší než 20 ms představují nadměrnou zátěž srdce železem. Zvýšení hodnot MRI T2* v myokardu během léčby ukazuje, že dochází k odstraňování železa z myokardu. Byla prokázána pozitivní korelace mezi hodnotami MRI T2* a srdeční funkcí (měřenou pomocí ejekční frakce levé komory /EFLK/).

Studie LA16-0102 porovnávala účinnost přípravku Ferriprox s účinností deferoxaminu na snížení zátěže srdce železem a zlepšení srdeční funkce (měřené pomocí EFLK) u pacientů s talasemií závislých na transfuzích. Šedesát jedna pacientů s nadměrnou zátěží srdce železem, kteří byli dříve léčeni deferoxaminem, bylo randomizováno k pokračující léčbě deferoxaminem (průměrná dávka 43 mg/kg/den; N = 31) nebo k převedení na přípravek Ferriprox (průměrná dávka 92 mg/kg/den; N = 29). Během 12 měsíců trvání studie byl Ferriprox účinnější na snížení nadměrné zátěže srdce železem. U pacientů léčených přípravkem Ferriprox došlo ke zlepšení hodnoty T2* v srdci o více než 3 ms ve srovnání se změnou asi o 1 ms u pacientů léčených deferoxaminem. Ve stejném časovém bodě se EFLK zvýšila proti počátku o $3,07 \pm 3,58$ absolutních jednotek (%) ve skupině léčené přípravkem Ferriprox a o $0,32 \pm 3,38$ absolutních jednotek (%) ve skupině léčené deferoxaminem (rozdíl mezi skupinami; $p = 0,003$).

Studie LA12-9907 porovnávala přežití, výskyt srdeční choroby a progresi srdeční choroby u 129 pacientů s talasemií major léčených po dobu nejméně 4 let přípravkem Ferriprox (N = 54) nebo deferoxaminem (N = 75). Srdeční parametry byly hodnoceny echokardiogramem, elektrokardiogramem, klasifikací dle Newyorské srdeční společnosti (NYHA) a dle úmrtí na srdeční chorobu. Při prvním hodnocení nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v procentu pacientů se srdeční dysfunkcí (13 % Ferriprox vs. 16 % deferoxamin). U pacientů se srdeční dysfunkcí při prvním hodnocení nedošlo u žádného z pacientů léčených deferipronem ke zhoršení stavu srdce, na rozdíl od 3 pacientů (33 %) ve skupině léčené deferoxaminem ($p = 0,245$). Nově diagnostikovaná srdeční dysfunkce byla zaznamenána u 13 (20,6 %) pacientů léčených deferoxaminem a u 2 (4,3 %) pacientů léčených přípravkem Ferriprox, kteří při prvním hodnocení nevykazovali srdeční chorobu ($p = 0,013$). Celkově došlo u menšího počtu pacientů léčených přípravkem Ferriprox ke zhoršení srdeční funkce od prvního do posledního hodnocení ve srovnání s pacienty léčenými deferoxaminem (4 % vs. 20 %, $p = 0,007$).

Údaje z publikované literatury odpovídají výsledkům ze studií zadaných společností a prokazují nižší výskyt srdečních chorob a/nebo delší přežití u pacientů léčených přípravkem Ferriprox než u pacientů léčených deferoxaminem.

Randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená klinická studie hodnotila účinek současné léčby Ferriproxem a deferoxaminem u pacientů s talasemií major, kteří dříve dostávali standardní chelační monoterapii se subkutánně podávaným deferoxaminem a u kterých byla mírná až střední zátěž srdce železem (T2* myokardu z 8 na 20 ms). Po randomizaci dostávalo 32 pacientů deferoxamin (34,9 mg/kg denně po dobu 5 dnů týdně) a Ferriprox (75 mg/kg denně) a 33 pacientů dostávalo monoterapii deferoxaminu (43,4 mg/kg denně po dobu 5 dnů týdně). Po jednom roce léčby v rámci studie bylo u pacientů se souběžnou chelační léčbou větší snížení feritinu v krevním séru (1 574 $\mu\text{g/l}$ na 598 $\mu\text{g/l}$ se souběžnou léčbou versus snížení z 1 379 $\mu\text{g/l}$ na 1 146 $\mu\text{g/l}$ u monoterapie deferoxaminem, $p < 0,001$), významně výraznější snížení přetížení myokardu železem dle hodnocení podle zvýšení MRI T2* (11,7 ms na 17,7 ms u souběžné léčby versus 12,4 ms na 15,7 ms u monoterapie deferoxaminem, $p = 0,02$) a významně větší snížení koncentrace železa v játrech, také hodnoceno zvýšením MRI T2* (4,9 ms na 10,7 ms u souběžné léčby versus 4,2 ms na 5,0 ms u monoterapie s deferoxaminem, $p < 0,001$).

Studie LA37-1111 byla provedena k vyhodnocení účinku monoterapeutických (33 mg/kg) a supratherapeutických (50 mg/kg) perorálních dávek deferipronu na délku srdečního QT intervalu u zdravých subjektů. Maximální rozdíl mezi průměrem LS terapeutické dávky a placebo byl 3,01 ms (95% jednostranná horní mez spolehlivosti UCL: 5,01 ms) a mezi průměrem LS supratherapeutické dávky a placebo byl 5,23 ms (95% jednostranná horní mez spolehlivosti UCL: 7,19 ms). Závěr byl takový, že Ferriprox nezpůsobuje žádné významné prodloužení intervalu QT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Deferipron je rychle absorbován z horní části gastrointestinálního traktu. Maximální sérové koncentrace je dosaženo u pacientů nalačno v době 45 až 60 minut po podání jednorázové dávky. To může trvat až 2 hodiny po podání jídla pacientovi.

Po dávce 25 mg/kg byly zaznamenány nižší minimální sérové koncentrace u pacientů po jídle (85 $\mu\text{mol/l}$) než u pacientů nalačno (126 $\mu\text{mol/l}$), ale nedošlo k poklesu množství absorbovaného deferipronu, byl-li užít po jídle.

Biotransformace

Deferipron se metabolizuje hlavně na konjugát glukuronidu. Tento metabolit nemá schopnost vázat železo vzhledem na inaktivaci 3-hydroxy skupiny deferipronu. Maximální sérové koncentrace glukuronidu se vyskytují 2 až 3 hodiny po užití deferipronu.

Eliminace

U lidí je deferipron vylučován hlavně prostřednictvím ledvin. Podle hlášených údajů se 75 % až 90 % požitá dávka objeví v moči v prvních 24 hodinách, a to ve formě volného deferipronu, glukuronidového metabolitu a komplexu železo-deferipron. Bylo také hlášeno vylučování variabilního množství látky stolicí. Poločas vyloučení je u většiny nemocných 2 až 3 hodiny.

Porucha funkce ledvin

Bylo provedeno otevřené, nerandomizované klinické hodnocení s paralelními skupinami k vyhodnocení účinku vlivu poruchy funkce ledvin na bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetiku jednorázové perorální dávky potahovaných tablet Ferriproxu 33 mg/kg. Subjekty byly rozděleny do 4 skupin podle odhadované míry glomerulární filtrace (eGFR): zdraví dobrovolníci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), lehká porucha funkce ledvin (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), středně těžká porucha funkce ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) a těžká porucha funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²). Systémová expozice deferipronu a jeho metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu byla hodnocena podle FK parametrů C_{max} a AUC.

Bez ohledu na míru poškození funkce ledvin se většina dávky Ferriproxu vyloučila močí během prvních 24 hodin ve formě deferipron 3-*O*-glukuronidu. Nebyl pozorován žádný významný vliv poruchy funkce ledvin na systémovou expozici deferipronu. Systémová expozice inaktivnímu 3-*O*-glukuronidu byla vyšší se snižující se eGFR. Na základě výsledků tohoto hodnocení se nevyžaduje žádná úprava dávky Ferriproxu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Bezpečnost a farmakokinetika Ferriproxu u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu není známa.

Porucha funkce jater

Bylo provedeno otevřené, nerandomizované klinické hodnocení s paralelními skupinami k vyhodnocení vlivu poruchy funkce jater na bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetiku jednorázové perorální dávky potahovaných tablet Ferriproxu 33 mg/kg. Subjekty byly rozděleny do 3 skupin na základě skóre Childovy-Pughovy klasifikace: zdraví dobrovolníci, lehká porucha funkce jater (Třída A: 5–6 bodů) a středně těžká porucha funkce jater (Třída B: 7–9 bodů). Systémová expozice deferipronu a jeho metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu byla hodnocena podle FK parametrů C_{max} a AUC. Plochy pod křivkou (AUC) deferipronu se nelišily mezi léčebnými skupinami, ale hodnota C_{max} se snížila o 20 % u subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plocha pod křivkou (AUC) deferipron-3-*O*-glukuronidu byla nižší o 10 % a hodnota C_{max} o 20 % u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Závažná nežádoucí příhoda akutního poškození jater a ledvin byla pozorována u jednoho subjektu se středně těžkou poruchou funkce jater. Na základě výsledků tohoto hodnocení se

nevyžaduje žádná úprava dávky Ferriproxu u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater.

Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku deferipronu a deferipron 3-*O*-glucuronidu nebyl vyhodnocen. Bezpečnost a farmakokinetika Ferriproxu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie byly prováděny u řady zvířat – myši, potkanů, králíků, psů a opic.

Nejčastějšími nálezy u železem přetížených zvířat při dávce 100 mg/kg/den a vyšší byly hematologické účinky jako hypocelularita kostní dřeně a pokles počtu bílých krvinek (WBC), červených krvinek (RBC), resp. počtu trombocytů v periferní krvi.

U železem nezatížených zvířat při dávce 100 mg/kg/den a vyšší byly zaznamenány atrofie brzlíku, lymfatické tkáně, varlat a hypertrofie nadledvinek.

Dosud nebyly realizované s deferipronem žádné studie karcinogenity na zvířatech. Genotoxický potenciál deferipronu byl hodnocen sadou testů *in vitro* a *in vivo*. Deferipron nevykazoval přímé mutagenní vlastnosti, měl však klastogenní účinky v *in vitro* testech a u zvířat.

Deferipron byl teratogenní a embryotoxický v reprodukčních studiích u železem nepřetížených březích samic potkanů a králíků již při dávkách 25 mg/kg/den. Nebyly zaznamenány žádné účinky na plodnost či raný vývoj embrya u železem nepřetížených samců a samic potkanů, kteří dostávali deferipron perorálně v dávkách až 75 mg/kg dvakrát denně po dobu 28 dnů (samci) nebo 2 týdnů (samice) před pářením a do ukončení páření (samci) nebo během rané gestace (samice). U samic došlo účinkem na estrální cyklus k oddálení času do potvrzeného spáření u všech testovaných dávek.

Nebyly provedeny žádné prenatalní a postnatalní reprodukční studie u zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Ferriprox 500 mg potahované tablety

Jádro tablety

mikrokrytalická celulóza
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva

hypromelosa
makrogol 3350
oxid titaničitý

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety

Jádro tablety

methylcelulóza 12 až 18 mPas
krospondon
magnesium-stearát

Potahová vrstva
hypromelosa 2910
hyprolosa
makrogol 8000
oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Ferriprox 500 mg potahované tablety

5 let.

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety

4 roky.

Po prvním otevření spotřebujte do 50 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Ferriprox 500 mg potahované tablety

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Ferriprox 500 mg potahované tablety

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem.

Velikost balení: 100 tablet.

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety

Lahvička z polyethylenu vysoké hustoty (HDPE) s dětským bezpečnostním polypropylenovým uzávěrem a vysoušedlem.

Velikost balení: 50 tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Ferriprox 500 mg potahované tablety

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety

EU/1/99/108/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. srpna 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ferriprox 100 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje deferipronum 100 mg (deferipronum 25 g ve 250 ml a deferipronum 50 g v 500 ml).

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 0,4 mg oranžové žluti (E 110).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirá, červenooranžová tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Monoterapie přípravkem Ferriprox je indikována k léčbě nahromadění železa u pacientů s talasemií major v případě, že je současná chelační léčba kontraindikována nebo neadekvátní.

Ferriprox v kombinaci s jiným chelátem (viz bod 4.4) je indikován u pacientů s talasemií major, pokud je monoterapie jiným chelátem železa neúčinná nebo pokud prevence nebo léčba život ohrožujících důsledků nahromadění železa (zejména srdeční přetížení) vyžaduje rychlou nebo intenzivní úpravu stavu (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapii deferipronem může zahájit a vést lékař se zkušenostmi z léčby nemocných s talasemií.

Dávkování

Deferipron se obvykle podává v dávce 25 mg/kg tělesné hmotnosti, perorálně, třikrát denně, celková denní dávka je 75 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávka na kilogram tělesné hmotnosti by měla být vypočítána se zaokrouhlením na nejbližších 2,5 ml. Doporučené dávky dle tělesné hmotnosti po 10 kg jsou v níže uvedené tabulce.

Dávky nad 100 mg/kg/den se nedoporučují vzhledem k potenciálně zvýšenému riziku nežádoucích účinků; chronické podávání dávky převyšující 2,5krát maximální doporučenou dávku bylo spojeno s neurologickými poruchami

K získání dávky asi 75 mg/kg/den použijte objem perorálního roztoku doporučený v následující tabulce pro tělesnou hmotnost pacienta. Uvedeny jsou příklady tělesných hmotností po 10 kg.

Tabulka 1: Tabulka dávek pro Ferriprox 100 mg/ml perorální roztok

Tělesná hmotnost (kg)	Celková denní dávka (mg)	Dávka (mg/tříkrát denně)	ml perorálního roztoku (tříkrát denně)
20	1 500	500	5,0
30	2 250	750	7,5
40	3 000	1 000	10,0
50	3 750	1 250	12,5
60	4 500	1 500	15,0
70	5 250	1 750	17,5
80	6 000	2 000	20,0
90	6 750	2 250	22,5

Vzhledem k možnému zvýšení rizika nežádoucích účinků se nedoporučuje překračovat celkovou denní dávku 100 mg/kg tělesné hmotnosti. (viz body 4.4, 4.8 a 4.9).

Úprava dávky

Účinek přípravku Ferriprox na snížení obsahu železa v těle je přímo závislý na dávce a stupni zvýšené zátěže železem. Po zahájení léčby přípravkem Ferriprox se doporučuje monitorování sérových koncentrací feritinu či jiných ukazatelů zátěže těla železem každé dva až tři měsíce ke zhodnocení dlouhodobé účinnosti chelační léčby na kontrolu zátěže těla železem. Úpravy dávky by měly být přizpůsobeny odpovědi u individuálního pacienta a terapeutickým cílům (udržení či snížení zátěže těla železem). Jestliže hladina feritinu v séru klesne pod 500 µg/l, mělo by být uvažováno o přerušení léčby deferipronem.

Úprava dávky při použití s jinými cheláty železa

U pacientů, u kterých je monoterapie nedostatečná, lze Ferriprox použít s deferoxaminem ve standardní dávce (75 mg/kg denně), která by však neměla překročit dávku 100 mg/kg denně.

V případě srdečního selhání způsobeném vysokou hladinou železa by měl být k léčbě deferoxaminem přidán Ferriprox v dávce 75-100 mg/kg denně. Je třeba si prostudovat informace o přípravku deferoxamin.

Současné použití chelátů železa se nedoporučuje u pacientů, jejichž hladina feritinu v krevním séru klesne pod 500 µg/l z důvodu rizika nadměrné eliminace železa.

Porucha funkce ledvin

Nevyžaduje se úprava dávky u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Bezpečnost a farmakokinetika Ferriproxu u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu nejsou známy.

Porucha funkce jater

Nevyžaduje se úprava dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Bezpečnost a farmakokinetika Ferriproxu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou známy.

Pediatrická populace

O použití deferipronu u dětí mezi 6 a 10 lety věku jsou k dispozici jen omezené údaje a informace o jeho použití u dětí do 6 let zcela chybí.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Opakované epizody neutropenie v anamnéze.
- Agranulocytóza v anamnéze.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Vzhledem k tomu, že mechanismus vyvolání neutropenie deferipronem není znám, pacienti nesmí používat léčivé přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají neutropenii nebo které mohou vyvolat agranulocytózu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neutropenie/agranulocytóza

Deferipron prokazatelně způsobuje neutropenii včetně agranulocytózy (viz bod 4.8 „Popis vybraných nežádoucích účinků“). Během prvního roku terapie je třeba absolutní počty neutrofilů (ANC) u pacienta kontrolovat každý týden. Pokud léčbu Ferriproxem nebylo nutno během prvního roku přerušit kvůli poklesu počtu neutrofilů, lze interval kontrol ANC po prvním roce prodloužit tak, aby odpovídal intervalu krevních transfuzí (každé 2–4 týdny).

Přechod z týdenních kontrol ANC na kontroly shodné s intervalem krevních transfuzí po 12 měsících terapie Ferriproxem je třeba posoudit individuálně podle toho, jak pacient podle zhodnocení lékaře chápe nutnost opatření k minimalizaci rizika během terapie (viz bod 4.4 níže).

V klinických studiích se tyto týdenní kontroly počtu neutrofilů osvědčily při detekci neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza a neutropenie po vysazení Ferriproxu obvykle ustoupí, byly však hlášeny i fatální případy agranulocytózy. Pokud se u nemocného během léčby deferipronem vyvine infekce, přerušete neprodleně terapii a zkontrolujte ANC. Počet neutrofilů je pak třeba sledovat častěji.

Pacienty je třeba informovat, aby svému lékaři hlásili veškeré příznaky infekce (jako je horečka, bolest v krku a chřipkové příznaky). V případě infekce podávání deferipronu ihned přerušete.

Doporučený postup pro případ neutropenie je nastíněn níže. Doporučujeme tento protokol připravit dříve, než zahájíte jakoukoli léčbu deferipronem.

Léčba deferipronem nesmí být zahájena, jestliže má pacient neutropenii. Riziko agranulocytózy a neutropenie je vyšší, pokud je počáteční ANC nižší než $1,5 \times 10^9/l$.

Výskyt neutropenie (ANC < $1,5 \times 10^9/l$ a > $0,5 \times 10^9/l$):

Poučte pacienta, aby ihned vysadil deferipron a veškeré léčivé přípravky, které mohou vyvolat neutropenii. Požádejte nemocného, aby omezil kontakty s jinými osobami a snížil tak riziko potenciální infekce. Ihned po zjištění a následně denně je potřeba vyšetřovat komplexní krevní rozbor, počet leukocytů, korigovaný na přítomnost erytrocytů s jádry, počet neutrofilů a trombocytů. Doporučuje se po úpravě neutropenie kontrolovat týdně komplexní krevní rozbor, počet leukocytů, neutrofilů a trombocytů po dobu tří po sobě následujících týdnů, aby byla získána jistota, že se pacient úplně vyléčil. Pokud by se současně s neutropenií objevily známky infekce, zajistěte patřičné kultivace a diagnostická vyšetření a nasad'te vhodný terapeutický postup.

Výskyt agranulocytózy (ANC < $0,5 \times 10^9/l$):

Postupujte podle výše uvedených pokynů a aplikujte vhodnou terapii jako např. granulocytové růstové faktory, a to ode dne, kdy byly potíže zjištěny; aplikujte denně do obnovení normální hladiny neutrofilů. Zajistěte ochrannou izolaci, a pokud je to klinicky indikováno, nemocného hospitalizujte.

O opakování terapie jsou k dispozici jen omezené údaje. V případě neutropenie proto opakování terapie nedoporučujeme. V případě agranulocytózy je opakování terapie kontraindikováno.

Karcinogenita/mutagenita

Vzhledem k výsledkům předklinických testů genotoxicity nelze kancerogenní potenciál deferipronu nelze vyloučit (viz bod 5.3).

Koncentrace zinku (Zn^{2+}) v plazmě

Doporučujeme také sledování plazmatických hladin Zn^{2+} a v případě nedostatku tohoto prvku jeho dodání.

Pacienti pozitivní na virus lidské imunodeficiencie (HIV) či jinak imunitně oslabení

O použití deferipronu u HIV pozitivních či jinak imunitně oslabených nemocných nejsou k dispozici žádné údaje. Vzhledem ke spojitosti deferipronu se vznikem neutropenie a agranulocytózy nezahajujte tuto terapii u imunitně oslabených pacientů, pokud potenciální přínos nepřevyšuje potenciální rizika.

Porucha funkce ledvin nebo jater a jaterní fibróza

Údaje o použití deferipronu u pacientů s terminálním stádiem onemocnění ledvin či těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici (viz bod 5.2). Musí být věnována zvýšená pozornost pacientům s terminálním stádiem onemocnění ledvin a s těžkou poruchou funkce jater. U těchto skupin pacientů při léčbě deferipronem mají být monitorovány funkce ledvin a jater. Pokud přetrvává zvýšení sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT), má se zvážit přerušování terapie deferipronem.

U nemocných s talasemií existuje spojitost mezi jaterní fibrózou a nadměrnou zátěží železem, resp. hepatitidou typu C. Zvláště pečlivě zajistěte optimální chelaci železa u pacientů se hepatitidou typu C. U těchto nemocných doporučujeme pečlivě sledovat histologii jater.

Zabarvení moči

Informujte nemocné, že může dojít k zabarvení moči dohněda až dorezava vzhledem k vylučování komplexu železa a deferipronu.

Neurologické poruchy

U dětí léčených po dobu několika let dávkou převyšující více než 2,5krát maximální doporučenou dávku byly pozorovány neurologické poruchy, ale byly pozorovány také u standardních dávek deferipronu. Předepisující osoby jsou upozorněny, že používání dávek vyšších než 100 mg/kg/den se nedoporučuje. Pokud jsou pozorovány neurologické poruchy, je třeba užívání deferipronu přerušit (viz body 4.8 a 4.9).

Kombinované použití s jinými cheláty železa

Použití kombinované léčby je třeba zvažovat případ od případu. Odpověď na léčbu je třeba pravidelně vyhodnocovat a je třeba přísně sledovat výskyt nežádoucích účinků. Úmrtí a život ohrožující stavy (způsobené agranulocytózou) byly hlášeny při užívání deferipronu v kombinaci s deferoxaminem. Kombinovaná léčba s deferoxaminem se nedoporučuje v případech, kdy je monoterapie kterýmkoliv chelátem dostatečná nebo když hladina feritinu v krevním séru klesne pod 500 $\mu\text{g/l}$. O kombinovaném použití Ferriproxu a deferasiroxu jsou k dispozici omezené údaje a při zvažování této kombinace je třeba postupovat obezřetně.

Pomocné látky

Ferriprox perorální roztok obsahuje barvivo oranžovou žluť (E 110), které může vyvolat alergické reakce.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že mechanismus vyvolání neutropenie deferipronem není znám, pacienti nesmí používat léčivé přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají neutropenii nebo které mohou vyvolat agranulocytózu (viz bod 4.3).

Vzhledem k tomu, že se však tato sloučenina váže na kationty kovů, existuje možnost interakce mezi deferipronem a trojmocnými kation-dependentními léčivými přípravky jako např. antacidy na hliníkové bázi. Z tohoto důvodu se nedoporučuje současné užívání antacid na bázi hliníku a deferipronu.

Bezpečnost současného použití deferipronu a vitamínu C nebyla dosud oficiálně sledována. Vzhledem k hlášeným nežádoucím interakcím mezi deferoxaminem a vitamínem C postupujte při současném podávání deferipronu a vitamínu C opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a u žen

S ohledem na genotoxický potenciál deferipronu (viz bod 5.3) se ženám ve fertilním věku doporučuje používat účinnou antikoncepci a vyvarovat se otěhotnění po celou dobu léčby přípravkem Ferriprox a ještě 6 měsíců po dokončení léčby.

Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci a nepočít dítě po dobu užívání přípravku Ferriprox a ještě 3 měsíce po dokončení léčby.

Těhotenství

Adekvátní údaje o podávání deferipronu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly toxický vliv na reprodukci (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí není známé.

Těhotné ženy musí být poučeny, aby léčbu deferipronem ihned ukončily (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda deferipron přechází do mateřského mléka u člověka. Prenatální a postnatální reprodukční studie na zvířatech nebyly provedeny. Kojící matky nesmí deferipron používat. Je-li léčba nevyhnutelná, kojení musí být ukončeno (viz bod 4.3).

Fertilita

U zvířat nebyly zaznamenány žádné účinky na plodnost či raný vývoj embrya (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky zaznamenanými během léčby deferipronem v klinických studiích byly nauzea, zvracení, bolest břicha a chromaturie, které se vyskytly u více než 10 % pacientů. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem zaznamenaným v klinických studiích s deferipronem byla agranulocytóza, definovaná jako absolutní počet neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9/l$, která se vyskytla přibližně u 1 % pacientů. Přibližně u 5 % pacientů byly zaznamenány méně závažné epizody neutropenie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Četnosti nežádoucích účinků: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 2: Seznam nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Frekvence není známa
Poruchy krve a lymfatického systému		Neutropenie Agranulocytóza	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému		Bolesti hlavy	
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Bolest břicha Zvracení	Průjem	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest	Chromaturie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	
Vyšetření		Zvýšení jaterních enzymů	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem terapie hlášeným z klinických studií deferipronu je agranulocytóza (neutrofilů $< 0,5 \times 10^9/l$), s výskytem 1,1 % (0,6 případů na 100 pacientoroků léčby) (viz kapitola 4.4). Souhrnné údaje z klinických studií u pacientů se systémovým přetížením železem ukázaly, že 63 % epizod agranulocytózy se objevilo během prvních šesti měsíců léčby, 74 % během prvního roku a po prvním roce 26 %. Medián doby do prvního výskytu agranulocytózy byl v klinických studiích 190 dní (rozsah 22 dní až 17,6 roku) a medián délky výskytu činil 10 dní. Fatální vyústění bylo zaznamenáno u 8,3 % výskytů agranulocytózy hlášených v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh.

Pozorovaný výskyt méně závažné formy neutropenie (neutrofilů $< 1,5 \times 10^9/l$) je 4,9 % (2,5 případů na 100 pacientoroků). Tuto četnost je třeba mít na paměti v souvislosti s primárně zvýšeným výskytem neutropenie u pacientů s talasemií, zejména u pacientů s hypersplenismem.

U pacientů léčených deferipronem byly hlášeny epizody průjmu, vesměs mírného a přechodného. Gastrointestinální účinky byly častější na začátku léčby a u většiny pacientů zmizely v průběhu několika týdnů bez přerušení léčby. U některých pacientů může pomoci snížení dávky deferipronu a poté její postupné zvýšení až na původní množství. U pacientů léčených deferipronem byly rovněž zaznamenány artropatie – od mírných bolestí jednoho nebo více kloubů až po těžkou artritidu s efuzí a signifikantním snížením pohyblivosti. Mírné artropatie jsou obvykle přechodné.

U některých pacientů léčených deferipronem byly zaznamenány zvýšené hladiny jaterních enzymů v séru. U většiny z těchto pacientů bylo zvýšení asymptomatické a přechodné a vrátilo se na původní hodnoty bez přerušení nebo snížení dávky deferipronu (viz bod 4.4).

U některých nemocných došlo k rozvoji fibrózy spojené se zvýšenou zátěží železem či se žloutenkou typu C.

U menší části nemocných byly s užíváním deferipronu spojeny nízké hladiny zinku v plazmě. Tyto hladiny se upravily při perorálním podávání zinku.

Byly pozorovány neurologické poruchy (např. cerebelární symptomy, diplopie, laterální nystagmus, psychomotorické zpomalení, pohyby rukou a axiální hypotonie) u dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky převyšující 2,5krát maximální doporučenou dávku 100 mg/kg/den. V poregistračních podmínkách se standardními dávkami deferipronu byly hlášeny epizody hypotonie, nestability, neschopnosti chodit a hypertonie s poruchou chůze. Neurologické poruchy progresivně ustupovaly po vysazení deferipronu (viz body 4.4 a 4.9).

Bezpečnostní profil kombinované léčby (deferipronu a deferoxaminu) pozorovaný v klinických studiích, známý z postmarketingových zkušeností nebo z publikované literatury byl konzistentní s charakteristikou pro monoterapii.

Data získaná z bezpečnostní databáze z klinických studií (expozice monoterapii Ferriproxu u 1 343 pacientů-let a expozice kombinaci Ferriproxu a deferoxaminu u 244 pacientů-let) ukázala statisticky významné ($p < 0,05$) rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků založených na třídě orgánových systémů „Srdeční poruchy“, „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ a „Poruchy ledvin a močových cest“. Výskyt „Poruch svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ a „Poruch ledvin a močových cest“ byl nižší během kombinované léčby než u monoterapie, zatímco výskyt „Srdečních poruch“ byl vyšší během kombinované léčby než u monoterapie. Vyšší míra „Srdečních poruch“ hlášených během kombinované léčby ve srovnání s monoterapií byla pravděpodobně způsobena vyšším výskytem dřívějších srdečních poruch u pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu. Je zaručeno přísné sledování srdečních nežádoucích příhod u pacientů s kombinovanou léčbou (viz bod 4.4).

Výskyty nežádoucích reakcí u 18 dětí a 97 dospělých s kombinovanou léčbou se mezi těmito dvěma věkovými skupinami významně nelišily, kromě výskytu artropatie (11,1 % u dětí versus žádný případ u dospělých, $p = 0,02$). Vyhodnocení míry reakcí při expozici u 100 pacientů-let ukázalo, že pouze míra průjmu byla významně vyšší u dětí (11,1) než u dospělých (2,0; $p = 0,01$).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy akutního předávkování. Byly však pozorovány neurologické poruchy (např. cerebelární symptomy, diplopie, laterální nystagmus, psychomotorické zpomalení, pohyby rukou a axiální hypotonie) u dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky

převyšující 2,5krát maximální doporučenou dávku 100 mg/kg/den. Po vysazení deferipronu došlo k postupnému ústupu těchto neurologických poruch.

V případě předávkování je nutno pacienta bedlivě klinicky sledovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všechny jiné terapeutické přípravky, látky tvořící cheláty se železem, ATC kód: V03AC02

Mechanismus účinku

Léčivou látkou je deferipron (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4-on), dvojjazný ligand, který váže železo v molárním poměru 3:1.

Farmakodynamické účinky

Klinické studie prokázaly účinnost přípravku Ferriprox při stimulaci vylučování železa a celková dávka 75 mg/kg denně může zabránit progresi ukládání železa, které se hodnotí podle hladiny feritinu v séru u pacientů s talasemií vyžadujících transfuzi. Data z publikované literatury o studiích rovnováhy železa u pacientů s talasemií major ukázala, že současné použití Ferriproxu s deferoxaminem (společné podávání obou chelátů během stejného dne, ať už současně nebo po sobě, např. Ferriprox během dne a deferoxamin během noci) podporuje vyšší vylučování železa než u kteréhokoliv léčivého přípravku samostatně. Dávky Ferriproxu v těchto studiích byly v rozmezí od 50 do 100 mg/kg denně a dávky deferoxaminu od 40 do 60 mg/kg denně. Chelační terapie však nemusí nutně chránit před poškozením orgánů železem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie hodnotící klinickou účinnost byly provedeny s potahovanými tabletami 500 mg.

Studie LA16-0102, LA-01 a LA08-9701 porovnávaly účinnost přípravku Ferriprox s účinností deferoxaminu na kontrolu sérové hladiny feritinu u pacientů s talasemií závislých na transfuzích. Ferriprox a deferoxamin měly stejný účinek na vyvolání stabilizace či snížení zátěže těla železem bez ohledu na kontinuální přísun železa do těla transfuzemi u těchto pacientů (regresní analýza neukázala žádný rozdíl v podílu pacientů s negativní tendencí vývoje sérového feritinu mezi oběma terapeutickými skupinami; $p > 0,05$).

Ke kvantifikaci zátěže myokardu železem byla též použita metoda magnetické rezonance (MRI), T2*. Nadměrná zátěž železem vyvolává ztrátu signálu MRI T2* závislou na koncentraci, tudíž zvýšený obsah železa v myokardu vede ke snížení hodnot MRI T2* v myokardu. Hodnoty MRI T2* v myokardu nižší než 20 ms představují nadměrnou zátěž srdce železem. Zvýšení hodnot MRI T2* v myokardu během léčby ukazuje, že dochází k odstraňování železa z myokardu. Byla prokázána pozitivní korelace mezi hodnotami MRI T2* a srdeční funkcí (měřenou pomocí ejekční frakce levé komory /EFLK/).

Studie LA16-0102 porovnávala účinnost přípravku Ferriprox s účinností deferoxaminu na snížení zátěže srdce železem a zlepšení srdeční funkce (měřené pomocí EFLK) u pacientů s talasemií závislých na transfuzích. Šedesát jedna pacientů s nadměrnou zátěží srdce železem, kteří byli dříve léčeni deferoxaminem, bylo randomizováno k pokračující léčbě deferoxaminem (průměrná dávka 43 mg/kg/den; N = 31) nebo k převedení na přípravek Ferriprox (průměrná dávka 92 mg/kg/den; N = 29). Během 12 měsíců trvání studie byl Ferriprox účinnější na snížení nadměrné zátěže srdce železem. U pacientů léčených přípravkem Ferriprox došlo ke zlepšení hodnoty T2* v srdci o více než 3 ms ve srovnání se změnou asi o 1 ms u pacientů léčených deferoxaminem. Ve stejném časovém

bodě se EFLK zvýšila proti počátku o $3,07 \pm 3,58$ absolutních jednotek (%) ve skupině léčené přípravkem Ferriprox a o $0,32 \pm 3,38$ absolutních jednotek (%) ve skupině léčené deferoxaminem (rozdíl mezi skupinami; $p = 0,003$).

Studie LA12-9907 porovnávala přežití, výskyt srdeční choroby a progresi srdeční choroby u 129 pacientů s talasemií major léčených po dobu nejméně 4 let přípravkem Ferriprox (N = 54) nebo deferoxaminem (N = 75). Srdeční parametry byly hodnoceny echokardiogramem, elektrokardiogramem, klasifikací dle Newyorské srdeční společnosti (NYHA) a dle úmrtí na srdeční chorobu. Při prvním hodnocení nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v procentu pacientů se srdeční dysfunkcí (13 % Ferriprox vs. 16 % deferoxamin). U pacientů se srdeční dysfunkcí při prvním hodnocení nedošlo u žádného z pacientů léčených deferipronem ke zhoršení stavu srdce, na rozdíl od 3 pacientů (33 %) ve skupině léčené deferoxaminem ($p = 0,245$). Nově diagnostikovaná srdeční dysfunkce byla zaznamenána u 13 (20,6 %) pacientů léčených deferoxaminem a u 2 (4,3 %) pacientů léčených přípravkem Ferriprox, kteří při prvním hodnocení nevykazovali srdeční chorobu ($p = 0,013$). Celkově došlo u menšího počtu pacientů léčených přípravkem Ferriprox ke zhoršení srdeční funkce od prvního do posledního hodnocení ve srovnání s pacienty léčenými deferoxaminem (4 % vs. 20 %, $p = 0,007$).

Údaje z publikované literatury odpovídají výsledkům ze studií zadaných společností a prokazují nižší výskyt srdečních chorob a/nebo delší přežití u pacientů léčených přípravkem Ferriprox než u pacientů léčených deferoxaminem.

Randomizovaná, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená klinická studie hodnotila účinek současné léčby Ferriproxem a deferoxaminem u pacientů s talasemií major, kteří dříve dostávali standardní chelační monoterapii se subkutánně podávaným deferoxaminem a u kterých byla mírná až střední zátěž srdce železem ($T2^*$ myokardu z 8 na 20 ms). Po randomizaci dostávalo 32 pacientů deferoxamin (34,9 mg/kg denně po dobu 5 dnů týdně) a Ferriprox (75 mg/kg denně) a 33 pacientů dostávalo monoterapii deferoxaminu (43,4 mg/kg denně po dobu 5 dnů týdně). Po jednom roce léčby v rámci studie bylo u pacientů se souběžnou chelační léčbou větší snížení feritinu v krevním séru (1 574 $\mu\text{g/l}$ na 598 $\mu\text{g/l}$ se souběžnou léčbou versus snížení z 1 379 $\mu\text{g/l}$ na 1 146 $\mu\text{g/l}$ u monoterapie deferoxaminem, $p < 0,001$), významně výraznější snížení přetížení myokardu železem dle hodnocení podle zvýšení MRI $T2^*$ (11,7 ms na 17,7 ms u souběžné léčby versus 12,4 ms na 15,7 ms u monoterapie deferoxaminem, $p = 0,02$) a významně větší snížení koncentrace železa v játrech, také hodnoceno zvýšením MRI $T2^*$ (4,9 ms na 10,7 ms u souběžné léčby versus 4,2 ms na 5,0 ms u monoterapie s deferoxaminem, $p < 0,001$).

Studie LA37-1111 byla provedena k vyhodnocení účinku monoterapeutických (33 mg/kg) a supratherapeutických (50 mg/kg) perorálních dávek deferipronu na délku srdečního QT intervalu u zdravých subjektů. Maximální rozdíl mezi průměrem LS terapeutické dávky a placebo byl 3,01 ms (95% jednostranná horní mez spolehlivosti UCL: 5,01 ms) a mezi průměrem LS supratherapeutické dávky a placebo byl 5,23 ms (95% jednostranná horní mez spolehlivosti UCL: 7,19 ms). Závěr byl takový, že Ferriprox nezpůsobuje žádné významné prodloužení intervalu QT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Deferipron je rychle absorbován z horní části gastrointestinálního traktu. Maximální sérové koncentrace je dosaženo u pacientů nalačno v době 45 až 60 minut po podání jednorázové dávky. To může trvat až 2 hodiny po podání jídla pacientovi.

Po dávce 25 mg/kg byly zaznamenány nižší minimální sérové koncentrace u pacientů po jídle (85 $\mu\text{mol/l}$) než u pacientů nalačno (126 $\mu\text{mol/l}$), ale nedošlo k poklesu množství absorbovaného deferipronu, byl-li užit po jídle.

Biotransformace

Deferipron se metabolizuje hlavně na konjugát glukuronidu. Tento metabolit nemá schopnost vázat železo vzhledem na inaktivaci 3-hydroxy skupiny deferipronu. Maximální sérové koncentrace glukuronidu se vyskytují 2 až 3 hodiny po užití deferipronu.

Eliminace

U lidí je deferipron vylučován hlavně prostřednictvím ledvin. Podle hlášených údajů se 75 % až 90 % požitá dávka objeví v moči v prvních 24 hodinách, a to ve formě volného deferipronu, glukuronidového metabolitu a komplexu železo-deferipron. Bylo také hlášeno vylučování variabilního množství látky stolicí. Poločas vyloučení je u většiny nemocných 2 až 3 hodiny.

Porucha funkce ledvin

Bylo provedeno otevřené, nerandomizované klinické hodnocení s paralelními skupinami k vyhodnocení účinku vlivu poruchy funkce ledvin na bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetiku jednorázové perorální dávky potahovaných tablet Ferriproxu 33 mg/kg. Subjekty byly rozděleny do 4 skupin podle odhadované míry glomerulární filtrace (eGFR): zdraví dobrovolníci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), lehká porucha funkce ledvin (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), středně těžká porucha funkce ledvin (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) a těžká porucha funkce ledvin (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²). Systémová expozice deferipronu a jeho metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu byla hodnocena podle FK parametrů C_{\max} a AUC.

Bez ohledu na míru poškození funkce ledvin se většina dávky Ferriproxu vyloučila močí během prvních 24 hodin ve formě deferipron 3-*O*-glukuronidu. Nebyl pozorován žádný významný vliv poruchy funkce ledvin na systémovou expozici deferipronu. Systémová expozice inaktivnímu 3-*O*-glukuronidu byla vyšší se snižující se eGFR. Na základě výsledků tohoto hodnocení se nevyžaduje žádná úprava dávky Ferriproxu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Bezpečnost a farmakokinetika Ferriproxu u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu není známa.

Porucha funkce jater

Bylo provedeno otevřené, nerandomizované klinické hodnocení s paralelními skupinami k vyhodnocení vlivu poruchy funkce jater na bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetiku jednorázové perorální dávky potahovaných tablet Ferriproxu 33 mg/kg. Subjekty byly rozděleny do 3 skupin na základě skóre Childovy-Pughovy klasifikace: zdraví dobrovolníci, lehká porucha funkce jater (Třída A: 5–6 bodů) a středně těžká porucha funkce jater (Třída B: 7–9 bodů). Systémová expozice deferipronu a jeho metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu byla hodnocena podle FK parametrů C_{\max} a AUC. Plochy pod křivkou (AUC) deferipronu se nelišily mezi léčebnými skupinami, ale hodnota C_{\max} se snížila o 20 % u subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plocha pod křivkou (AUC) deferipron-3-*O*-glukuronidu byla nižší o 10 % a hodnota C_{\max} o 20 % u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Závažná nežádoucí příhoda akutního poškození jater a ledvin byla pozorována u jednoho subjektu se středně těžkou poruchou funkce jater. Na základě výsledků tohoto hodnocení se nevyžaduje žádná úprava dávky Ferriproxu u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater.

Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku deferipronu a deferipron 3-*O*-glukuronidu nebyl vyhodnocen. Bezpečnost a farmakokinetika Ferriproxu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie byly prováděny u řady zvířat – myší, potkanů, králíků, psů a opic.

Nejčastějšími nálezy u železem přetížených zvířat při dávce 100 mg/kg/den a vyšší byly hematologické účinky jako hypocelularita kostní dřene a pokles počtu bílých krvinek (WBC), červených krvinek (RBC), resp. počtu trombocytů v periferní krvi.

U železem nezatížených zvířat při dávce 100 mg/kg/den a vyšší byly zaznamenány atrofie brzlíku, lymfatické tkáně, varlat a hypertrofie nadledvinek.

Dosud nebyly realizované s deferipronem žádné studie karcinogenity na zvířatech. Genotoxický potenciál deferipronu byl hodnocen sadou testů *in vitro* a *in vivo*. Deferipron nevykazoval přímé mutagenní vlastnosti, měl však klastogenní účinky v *in vitro* testech a u zvířat.

Deferipron byl teratogenní a embryotoxický v reprodukčních studiích u železem nepřetížených březích samic potkanů a králíků již při dávkách 25 mg/kg/den. Nebyly zaznamenány žádné účinky na plodnost či raný vývoj embrya u železem nepřetížených samců a samic potkanů, kteří dostávali deferipron perorálně v dávkách až 75 mg/kg dvakrát denně po dobu 28 dnů (samci) nebo 2 týdnů (samice) před pářením a do ukončení páření (samci) nebo během rané gestace (samice). U samic došlo účinkem na estrální cyklus k oddálení času do potvrzeného spáření u všech testovaných dávek.

Nebyly provedeny žádné prenatální a postnatální reprodukční studie u zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Čištěná voda
Hyetelosa
Glycerol (E 422)
Koncentrovaná kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Umělé třešňové aroma
Silice máty peprné
Oranžová žlut' (E 110)
Sukralosa (E 955)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po prvním otevření spotřebujte do 35 dnů.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Jantarové polyethylentereftalátové (PET) lahve s dětským bezpečnostním uzávěrem (polypropylen) a odměrkou (polypropylen).

Jedno balení obsahuje lahev o objemu 250 ml nebo 500 ml perorálního roztoku.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. srpna 1999
Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

- **Další opatření k minimalizaci rizik**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) by měl v každém balení poskytovat kartičku pro pacienta, jejíž text bude obsažen v příloze IIIA. Kartička pro pacienta musí plnit tyto klíčové úkoly:

- upozorňovat pacienta na význam pravidelných kontrol neutrofilů během léčby deferipronem,
- upozorňovat pacienta na význam jakýchkoli známek infekce během léčby deferipronem,
- varovat ženy ve fertilním věku, aby se chránily před otěhotněním, protože deferipron může vážně poškodit lidský plod.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POTAHOVANÉ TABLETY 500 MG

LAHVIČKA SE 100 TABLETAMI

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ferriprox 500 mg potahované tablety
deferipronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje deferipronum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

KARTIČKA PRO PACIENTA uvnitř

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/108/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ferriprox 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POTAHOVANÉ TABLETY 500 MG

LAHVIČKA SE 100 TABLETAMI

ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ferriprox 500 mg potahované tablety
deferipronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje deferipronum 500 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi (logo)

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/108/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

LAHEV S 250 ML NEBO 500 ML PERORÁLNÍHO ROZTOKU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ferriprox 100 mg/ml perorální roztok
deferipronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje deferipronum 100 mg (25 g deferipronu ve 250 ml).
Jeden ml perorálního roztoku obsahuje deferipronum 100 mg (50 g deferipronu v 500 ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje oranžovou žlut' (E 110). Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

250 ml

500 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

KARTIČKA PRO PACIENTA uvnitř

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 35 dnů.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Ferriprox 100 mg/ml

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

LAHEV S 250 ML NEBO 500 ML PERORÁLNÍHO ROZTOKU

ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ferriprox 100 mg/ml perorální roztok
deferipronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje deferipronum 100 mg (25 g deferipronu ve 250 ml).
Jeden ml perorálního roztoku obsahuje deferipronum 100 mg (50 g deferipronu v 500 ml).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje oranžovou žlut' (E 110). Více údajů viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

250 ml
500 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 35 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Chiesi (logo)

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU****17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD****18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

POTAHOVANÉ TABLETY 1 000 MG

LAHVIČKA S 50 TABLETAMI

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety
deferipronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje deferipronum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

50 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

KARTIČKA PRO PACIENTA uvnitř

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 50 dnů.

Datum otevření: _____

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/108/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ferriprox 1000 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU

POTAHOVANÉ TABLETY 1 000 MG

LAHVIČKA S 50 TABLETAMI

ŠTÍTEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety
deferipronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tableta obsahuje deferipronum 1 000 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Potahovaná tableta

50 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Po prvním otevření spotřebujte do 50 dnů.

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Chiesi (logo)

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/99/108/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

KARTIČKA PRO PACIENTA

<p>((Zadní strana))</p> <p>TĚHOTENSTVÍ, PLODNOST, KOJENÍ</p> <p>Neužívejte Ferriprox, jestliže jste těhotná, snažte se otěhotnět nebo kojíte. Ferriprox může dítě vážně poškodit. Pokud jste těhotná nebo kojíte během léčby přípravkem Ferriprox, informujte svého lékaře a ihned vyhledejte lékařskou pomoc.</p> <p>Ženám v plodném věku se během léčby přípravkem Ferriprox a 6 měsíců po poslední dávce doporučuje používat účinnou antikoncepci. Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce po poslední dávce. Zeptejte se lékaře, která metoda je pro vás nejvhodnější.</p> <p style="text-align: right;">4</p>	<p>((Přední strana))</p> <p>KARTIČKA PRO PACIENTA</p> <p>Důležitá bezpečnostní upozornění pro pacienty užívající Ferriprox (deferipron)</p> <p>Předepisující lékař: _____</p> <p>Tel.: _____</p> <p style="text-align: right;">1</p>
<p>((1. vnitřní strana))</p> <p>SLEDOVÁNÍ POČTU BÍLÝCH KRVINEK PŘI LÉČBĚ FERRIPROXEM</p> <p>Existuje malá možnost, že se u vás během léčby přípravkem Ferriprox rozvine agranulocytóza (velmi nízký počet bílých krvinek), která může vést k závažné infekci. I když agranulocytóza postihuje pouze 1 až 2 pacienty ze 100, je důležité pravidelné vyšetření krve.</p> <p style="text-align: right;">2</p>	<p>((2. vnitřní strana))</p> <p>Nezapomeňte dodržovat následující pokyny:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Na krevní testy docházejte jednou týdně první rok léčby Ferriproxem a následně v intervalech doporučených lékařem.2. Pokud se objeví jakékoli známky infekce jako horečka, bolest v krku nebo příznaky chřipky, neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc. Počet Vašich bílých krvinek musí být zkontrolován do 24 hodin, aby bylo možné vyloučit agranulocytózu. <p style="text-align: right;">3</p>

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ferriprox 500 mg potahované tablety deferipronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- V krabičce naleznete připojenou kartičku pro pacienta. Kartičku oddělte, vyplňte, důkladně si ji přečtěte a noste ji s sebou. Pokud se u Vás objeví známky infekce jako např. horečka, bolest v krku či chřipkové příznaky, ukažte tuto kartičku ošetřujícímu lékaři.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Ferriprox a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ferriprox užívat
3. Jak se Ferriprox užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Ferriprox uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Ferriprox a k čemu se používá

Ferriprox obsahuje léčivou látku deferipron. Ferriprox je chelát železa, tedy typ léčivého přípravku, který odstraňuje nadměrné množství železa z těla.

Ferriprox se používá k léčbě nahromadění železa způsobeném častými krevními transfuzemi u pacientů s talasemií major, pokud je současná chelační léčba kontraindikována nebo neadekvátní.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ferriprox užívat

Neužívejte Ferriprox

- jestliže jste alergický(á) na deferipron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u vás v minulosti opakovaně vyskytla neutropenie (snížený počet bílých krvinek /neutrofilů/)
- jestliže jste někdy v minulosti měl(a) agranulocytózu (velmi nízký počet bílých krvinek /neutrofilů/)
- jestliže v současné době užíváte léky, o nichž je známo, že způsobují neutropenii nebo agranulocytózu (viz bod „Další léčivé přípravky a Ferriprox“).
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

- nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout během léčby přípravkem Ferriprox, je velmi nízký počet bílých krvinek (neutrofilů). Tento stav, nazývaný závažná neutropenie nebo agranulocytóza, se vyskytl u 1 až 2 ze 100 lidí, kteří v klinických studiích dostávali Ferriprox. Vzhledem k tomu, že bílé krvinky pomáhají bojovat proti infekci, nízký počet neutrofilů u Vás může zvýšit riziko rozvoje závažné a možná až život ohrožující infekce. Za účelem sledování neutropenie Vás Lékař požádá o docházení na pravidelné krevní testy (až

jednou týdně) ke kontrole počtu bílých krvinek a zjištění případné neutropenie, a to po celou dobu léčby Ferriproxem. Je velmi důležité, abyste se na všechny tyto testy dostavil(a). Prosím, nahlédněte do kartičky pro pacienta, která je vložena do krabičky. Pokud se u Vás objeví jakékoli známky infekce jako je horečka, bolest v krku nebo příznaky chřipky, neprodleně vyhledejte lékaře. Počet bílých krvinek musí být zkontrolován do 24 hodin, aby bylo možné vyloučit agranulocytózu.

- Pokud jste pozitivní na virus lidské imunodeficiencie (HIV) nebo máte závažnou poruchu funkce jater nebo ledvin, lékař může doporučit další testy.

Lékař vás také požádá, abyste přišli na testy, které budou zjišťovat zátěž těla železem. Kromě toho možná budete muset podstoupit biopsii jater.

Další léčivé přípravky a Ferriprox

Neužívejte léky, o nichž je známo, že způsobují neutropenii nebo agranulocytózu (viz bod „Neužívejte přípravek Ferriprox“). Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Zároveň s léčbou přípravkem Ferriprox nepoužívejte antacida (látky snižující kyselost žaludeční šťávy) na bázi hliníku.

Prosím, dříve, než budete současně s přípravkem Ferriprox užívat vitamin C, se poradte s lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Pokud by přípravek Ferriprox užívaly těhotné ženy, mohlo by to poškodit nenarozené dítě. Přípravek Ferriprox se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud jste těhotná nebo otěhotníte během léčby přípravkem Ferriprox, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Pacientkám a pacientům se doporučuje, aby při pohlavním styku uplatňovali zvláštní opatření, pokud existuje možnost otěhotnění: Ženám v plodném věku se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Ferriprox a po dobu 6 měsíců po poslední dávce. Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 3 měsíců po poslední dávce. O těchto opatřeních se poradte s lékařem.

Neužívejte přípravek Ferriprox, jste-li kojící matka. Nahlédněte, prosím, do kartičky pro pacienta, která je vložena do krabičky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není relevantní.

3. Jak se Ferriprox užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Množství užívaného Ferriproxu závisí na tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka je 25 mg/kg, 3krát denně, celková denní dávka je 75 mg/kg. Celková denní dávka by neměla být vyšší než 100 mg/kg. První dávku si vezměte ráno. Druhou dávku si vezměte v poledne. Třetí dávku si vezměte večer. Ferriprox je možno užívat s jídlem nebo mezi jídly; pokud ho však budete brát během jídla, možná si na jeho užívání budete snáze pamatovat.

Jestliže jste užil(a) více Ferriproxu, než jste měl(a)

Nebyly hlášeny žádné případy akutního předávkování přípravkem Ferriprox. Pokud omylem užijete více než předepsanou dávku, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Ferriprox

Ferriprox bude mnohem účinnější, pokud nevynecháte žádnou dávku. Pokud jednu dávku vynecháte, vezměte si ji, jakmile si to uvědomíte, a další si vezměte v pravidelný plánovaný čas. Pokud vynecháte více než jednu dávku, neberte vynechané tablety, ale pokračujte podle normálního harmonogramu. Denní dávku neměňte bez předchozí konzultace s lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem přípravku Ferriprox je velmi nízký počet bílých krvinek (neutrofilů). K tomuto stavu známému jako závažná neutropenie nebo agranulocytóza došlo u 1 až 2 ze 100 lidí, kteří užívali Ferriprox v klinických studiích. Nízký počet bílých krvinek může být spojen se závažnou a potenciálně život ohrožující infekcí. Jakékoli příznaky infekce, např. horečku, bolest v krku nebo chřipce podobné příznaky, okamžitě nahláste svému lékaři.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- bolest břicha,
- pocit na zvracení,
- zvracení,
- načervenalé/hnědé zbarvení moči.

Jestliže u vás dojde k pocitu na zvracení nebo zvracení, může vám pomoci, když budete užívat Ferriprox s jídlem. Změna barvy moči je velmi častým účinkem a není zdraví škodlivá.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nízký počet bílých krvinek (agranulocytóza a neutropenie),
- bolest hlavy,
- průjem,
- zvýšení hladiny jaterních enzymů,
- únava,
- zvýšení chuti k jídlu.

Není známo (frekvenci nelze odhadnout z dostupných údajů):

- alergické reakce, včetně kožní vyrážky nebo kopřivky.

Případy bolestí kloubů a otoků byly v rozmezí od mírné bolesti jednoho nebo více kloubů až po závažnou invaliditu. Bolest ve většině případu vymizela, když pacienti pokračovali v užívání přípravku Ferriprox.

U dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky převyšující dvojnásobek maximální doporučené dávky 100 mg/kg/den, byly hlášeny neurologické poruchy (např. třes, poruchy chůze, dvojité vidění, bezděnné svalové kontrakce, problémy s koordinací pohybu) a byly pozorovány také u dětí se standardními dávkami deferipronu. Po vysazení Ferriproxu se děti těchto symptomů zbavily.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Ferriprox uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Ferriprox obsahuje

Léčivou látkou je deferipronum. Jedna 500mg tableta obsahuje deferipronum 500 mg.

Pomocnými látkami jsou:

jádro tablety: mikrokrystalická celulóza, magnesium-stearát, koloidní bezvodý oxid křemičitý.

potahová vrstva: hypromelosa, makrogol, oxid titaničitý.

Jak Ferriprox vypadá a co obsahuje toto balení

Téměř bílá potahovaná tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně bez označení, na druhé s potiskem „APO“ a „500“, každý text na jedné polovině. Tableta má rozměry 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm a je opatřena půlicí rýhou. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny. Ferriprox je balen do lahvíček po 100 tabletách.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

Výrobce:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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.
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ferriprox 100 mg/ml perorální roztok deferipronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- V krabičce naleznete připojenou kartičku pro pacienta. Kartičku oddělte, vyplňte, důkladně si ji přečtěte a noste ji s sebou. Pokud se u Vás objeví známky infekce jako např. horečka, bolest v krku či chřipkové příznaky, ukažte tuto kartičku ošetřujícímu lékaři.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Ferriprox a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ferriprox užívat
3. Jak se Ferriprox užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Ferriprox uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Ferriprox a k čemu se používá

Ferriprox obsahuje léčivou látku deferipron. Ferriprox je chelát železa, tedy typ léčivého přípravku, který odstraňuje nadměrné množství železa z těla.

Ferriprox se používá k léčbě nahromadění železa způsobeném častými krevními transfuzemi u pacientů s talasemií major, pokud je současná chelační léčba kontraindikována nebo neadekvátní.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ferriprox užívat

Neužívejte Ferriprox

- jestliže jste alergický(á) na deferipron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u vás v minulosti opakovaně vyskytla neutropenie (snížený počet bílých krvinek /neutrofilů/)
- jestliže jste někdy v minulosti měl(a) agranulocytózu (velmi nízký počet bílých krvinek /neutrofilů/)
- jestliže v současné době užíváte léky, o nichž je známo, že způsobují neutropenii nebo agranulocytózu (viz bod „Další léčivé přípravky a Ferriprox“).
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

- nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout během léčby přípravkem Ferriprox, je velmi nízký počet bílých krvinek (neutrofilů). Tento stav, nazývaný závažná neutropenie nebo agranulocytóza, se vyskytl u 1 až 2 ze 100 lidí, kteří v klinických studiích dostávali Ferriprox. Vzhledem k tomu, že bílé krvinky pomáhají bojovat proti infekci, nízký počet neutrofilů u Vás může zvýšit riziko rozvoje závažné a možná až život ohrožující infekce. Za účelem sledování neutropenie Vás Lékař požádá o docházení na pravidelné krevní testy (až

jednou týdně) ke kontrole počtu bílých krvinek a zjištění případné neutropenie, a to po celou dobu léčby Ferriproxem. Je velmi důležité, abyste se na všechny tyto testy dostavil(a). Prosím, nahlédněte do kartičky pro pacienta, která je vložena do krabičky. Pokud se u Vás objeví jakékoli známky infekce jako je horečka, bolest v krku nebo příznaky chřipky, neprodleně vyhledejte lékaře. Počet bílých krvinek musí být zkontrolován do 24 hodin, aby bylo možné vyloučit agranulocytózu.

- Pokud jste pozitivní na virus lidské imunodeficiencie (HIV) nebo máte závažnou poruchu funkce jater nebo ledvin, lékař může doporučit další testy.

Lékař vás také požádá, abyste přišli na testy, které budou zjišťovat zátěž těla železem. Kromě toho možná budete muset podstoupit biopsii jater.

Další léčivé přípravky a Ferriprox

Neužívejte léky, o nichž je známo, že způsobují neutropenii nebo agranulocytózu (viz bod „Neužívejte přípravek Ferriprox“). Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Zároveň s léčbou přípravkem Ferriprox nepoužívejte antacida (látky snižující kyselost žaludeční šťávy) na bázi hliníku.

Prosím, dříve, než budete současně s přípravkem Ferriprox užívat vitamin C, se poradte s lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Pokud by přípravek Ferriprox užívaly těhotné ženy, mohlo by to poškodit nenarozené dítě. Přípravek Ferriprox se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud jste těhotná nebo otěhotníte během léčby přípravkem Ferriprox, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Pacientkám a pacientům se doporučuje, aby při pohlavním styku uplatňovali zvláštní opatření, pokud existuje možnost otěhotnění: Ženám v plodném věku se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Ferriprox a po dobu 6 měsíců po poslední dávce. Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 3 měsíců po poslední dávce. O těchto opatřeních se poradte s lékařem.

Neužívejte přípravek Ferriprox, jste-li kojící matka. Nahlédněte, prosím, do kartičky pro pacienta, která je vložena do krabičky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není relevantní.

Ferriprox perorální roztok obsahuje oranžovou žluť (E 110)

Oranžová žluť (E 110) je barvivo, které může vyvolat alergické reakce.

3. Jak se Ferriprox užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Množství užívaného Ferriproxu závisí na tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka je 25 mg/kg, 3krát denně, celková denní dávka je 75 mg/kg. Celková denní dávka by neměla být vyšší než 100 mg/kg. K odměření množství přípravku, které vám předepsal lékař, použijte odměrku. První dávku si vezměte ráno. Druhou dávku si vezměte v poledne. Třetí dávku si vezměte večer. Ferriprox je možno užívat s jídlem nebo mezi jídly; pokud ho však budete brát během jídla, možná si na jeho užívání budete snáze pamatovat.

Jestliže jste užil(a) více Ferriproxu, než jste měl(a)

Nebyly hlášeny žádné případy akutního předávkování přípravkem Ferriprox. Pokud omylem užijete více než předepsanou dávku, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Ferriprox

Ferriprox bude mnohem účinnější, pokud nevynecháte žádnou dávku. Pokud jednu dávku vynecháte, vezměte si ji, jakmile si to uvědomíte, a další si vezměte v pravidelný plánovaný čas. Pokud vynecháte více než jednu dávku, neberte vynechané tablety, ale pokračujte podle normálního harmonogramu. Denní dávku neměňte bez předchozí konzultace s lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem přípravku Ferriprox je velmi nízký počet bílých krvinek (neutrofilů). K tomuto stavu známému jako závažná neutropenie nebo agranulocytóza došlo u 1 až 2 ze 100 lidí, kteří užívali Ferriprox v klinických studiích. Nízký počet bílých krvinek může být spojen se závažnou a potenciálně život ohrožující infekcí. Jakékoli příznaky infekce, např. horečku, bolest v krku nebo chřipce podobné příznaky, okamžitě nahláste svému lékaři.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob):

- bolest břicha,
- pocit na zvracení,
- zvracení,
- načervenalé/hnědé zbarvení moči.

Jestliže u vás dojde k pocitu na zvracení nebo zvracení, může vám pomoci, když budete užívat Ferriprox s jídlem. Změna barvy moči je velmi častým účinkem a není zdraví škodlivá.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- nízký počet bílých krvinek (agranulocytóza a neutropenie),
- bolest hlavy,
- průjem,
- zvýšení hladiny jaterních enzymů,
- únava,
- zvýšení chuti k jídlu.

Není známo (frekvenci nelze odhadnout z dostupných údajů):

- alergické reakce, včetně kožní vyrážky nebo kopřivky.

Případy bolestí kloubů a otoků byly v rozmezí od mírné bolesti jednoho nebo více kloubů až po závažnou invaliditu. Bolest ve většině případu vymizela, když pacienti pokračovali v užívání přípravku Ferriprox.

U dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky převyšující dvojnásobek maximální doporučené dávky 100 mg/kg/den, byly hlášeny neurologické poruchy (např. třes, poruchy chůze, dvojité vidění, bezděčné svalové kontrakce, problémy s koordinací pohybu) a byly pozorovány také u dětí se standardními dávkami deferipronu. Po vysazení Ferriproxu se děti těchto symptomů zbavily.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Ferriprox uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Po prvním otevření spotřebujte do 35 dnů. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Ferriprox obsahuje

Léčivou látkou je deferipronum. Jeden ml perorálního roztoku obsahuje deferipronum 100 mg.

Pomocnými látkami jsou čištěná voda; hyetelosa; glycerol (E 422); koncentrovaná kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH); umělé třešňové aroma; silice máty peprné; oranžová žluť (E 110); sukralosa (E 955). Viz bod 2, „Ferriprox perorální roztok obsahuje oranžovou žluť (E 110)“.

Jak Ferriprox vypadá a co obsahuje toto balení

Čirá, červenooranžová tekutina. Ferriprox je dodáván v lahvích obsahujících 250 ml nebo 500 ml roztoku.

Držitel rozhodnutí o registraci:

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

Výrobce:

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 37 1 4073919

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

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

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Ferriprox 1 000 mg potahované tablety deferipronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- V krabičce naleznete připojenou kartičku pro pacienta. Kartičku oddělte, vyplňte, důkladně si ji přečtěte a noste ji s sebou. Pokud se u Vás objeví známky infekce jako např. horečka, bolest v krku či chřipkové příznaky, ukažte tuto kartičku ošetřujícímu lékaři.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Ferriprox a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ferriprox užívat
3. Jak se Ferriprox užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Ferriprox uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Ferriprox a k čemu se používá

Ferriprox obsahuje léčivou látku deferipron. Ferriprox je chelát železa, tedy typ léčivého přípravku, který odstraňuje nadměrné množství železa z těla.

Ferriprox se používá k léčbě nahromadění železa způsobeném častými krevními transfuzemi u pacientů s talasemií major, pokud je současná chelační léčba kontraindikována nebo neadekvátní.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Ferriprox užívat

Neužívejte Ferriprox

- jestliže jste alergický(á) na deferipron nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u vás v minulosti opakovaně vyskytla neutropenie (snížený počet bílých krvinek /neutrofilů/).
- jestliže jste někdy v minulosti měl(a) agranulocytózu (velmi nízký počet bílých krvinek /neutrofilů/).
- jestliže v současné době užíváte léky, o nichž je známo, že způsobují neutropenii nebo agranulocytózu (viz bod „Další léčivé přípravky a Ferriprox“).
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

- nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout během léčby přípravkem Ferriprox, je velmi nízký počet bílých krvinek (neutrofilů). Tento stav, nazývaný závažná neutropenie nebo agranulocytóza, se vyskytl u 1 až 2 ze 100 lidí, kteří v klinických studiích dostávali Ferriprox. Vzhledem k tomu, že bílé krvinky pomáhají bojovat proti infekci, nízký počet neutrofilů u Vás může zvýšit riziko rozvoje závažné a možná až život ohrožující infekce. Za účelem sledování neutropenie Vás Lékař požádá o docházení na pravidelné krevní testy (až

jednou týdně) ke kontrole počtu bílých krvinek a zjištění případné neutropenie, a to po celou dobu léčby Ferriproxem. Je velmi důležité, abyste se na všechny tyto testy dostavil(a). Prosím, nahlédněte do kartičky pro pacienta, která je vložena do krabičky. Pokud se u Vás objeví jakékoli známky infekce jako je horečka, bolest v krku nebo příznaky chřipky, neprodleně vyhledejte lékaře. Počet bílých krvinek musí být zkontrolován do 24 hodin, aby bylo možné vyloučit agranulocytózu.

- Pokud jste pozitivní na virus lidské imunodeficiencie (HIV) nebo máte závažnou poruchu funkce jater nebo ledvin, lékař může doporučit další testy.

Lékař vás také požádá, abyste přišli na testy, které budou zjišťovat zátěž těla železem. Kromě toho možná budete muset podstoupit biopsii jater.

Další léčivé přípravky a Ferriprox

Neužívejte léky, o nichž je známo, že způsobují neutropenii nebo agranulocytózu (viz bod „Neužívejte přípravek Ferriprox“). Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Zároveň s léčbou přípravkem Ferriprox nepoužívejte antacida (látky snižující kyselost žaludeční šťávy) na bázi hliníku.

Prosím, dříve, než budete současně s přípravkem Ferriprox užívat vitamin C, se poradte s lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Pokud by přípravek Ferriprox užívaly těhotné ženy, mohlo by to poškodit nenarozené dítě. Přípravek Ferriprox se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud jste těhotná nebo otěhotníte během léčby přípravkem Ferriprox, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc.

Pacientkám a pacientům se doporučuje, aby při pohlavním styku uplatňovali zvláštní opatření, pokud existuje možnost otěhotnění: Ženám v plodném věku se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Ferriprox a po dobu 6 měsíců po poslední dávce. Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 3 měsíců po poslední dávce. O těchto opatřeních se poradte s lékařem.

Neužívejte přípravek Ferriprox, jste-li kojící matka. Nahlédněte, prosím, do kartičky pro pacienta, která je vložena do krabičky.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Není relevantní.

3. Jak se Ferriprox užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poradte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Množství užívaného Ferriproxu závisí na tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka je 25 mg/kg, 3krát denně, celková denní dávka je 75 mg/kg. Celková denní dávka by neměla být vyšší než 100 mg/kg. První dávku si vezměte ráno. Druhou dávku si vezměte v poledne. Třetí dávku si vezměte večer. Ferriprox je možno užívat s jídlem nebo mezi jídly; pokud ho však budete brát během jídla, možná si na jeho užívání budete snáze pamatovat.

Jestliže jste užil(a) více Ferriproxu, než jste měl(a)

Nebyly hlášeny žádné případy akutního předávkování přípravkem Ferriprox. Pokud omylem užijete více než předepsanou dávku, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Ferriprox

Ferriprox bude mnohem účinnější, pokud nevynecháte žádnou dávku. Pokud jednu dávku vynecháte, vezměte si ji, jakmile si to uvědomíte, a další si vezměte v pravidelný plánovaný čas. Pokud vynecháte více než jednu dávku, neberte vynechané tablety, ale pokračujte podle normálního harmonogramu. Denní dávku neměňte bez předchozí konzultace s lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem přípravku Ferriprox je velmi nízký počet bílých krvinek (neutrofilů). K tomuto stavu známému jako závažná neutropenie nebo agranulocytóza došlo u 1 až 2 ze 100 lidí, kteří užívali Ferriprox v klinických studiích. Nízký počet bílých krvinek může být spojen se závažnou a potenciálně život ohrožující infekcí. Jakékoli příznaky infekce, např. horečku, bolest v krku nebo chřipce podobné příznaky, okamžitě nahláste svému lékaři.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihovat více než 1 z 10 osob):

- bolest břicha,
- pocit na zvracení,
- zvracení,
- načervenalé/hnědé zbarvení moči.

Jestliže u vás dojde k pocitu na zvracení nebo zvracení, může vám pomoci, když budete užívat Ferriprox s jídlem. Změna barvy moči je velmi častým účinkem a není zdraví škodlivá.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihovat až 1 z 10 osob):

- nízký počet bílých krvinek (agranulocytóza a neutropenie),
- bolest hlavy,
- průjem,
- zvýšení hladiny jaterních enzymů,
- únava,
- zvýšení chuti k jídlu.

Není známo (frekvenci nelze odhadnout z dostupných údajů):

- alergické reakce, včetně kožní vyrážky nebo kopřivky.

Případy bolestí kloubů a otoků byly v rozmezí od mírné bolesti jednoho nebo více kloubů až po závažnou invaliditu. Bolest ve většině případu vymizela, když pacienti pokračovali v užívání přípravku Ferriprox.

U dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky převyšující dvojnásobek maximální doporučené dávky 100 mg/kg/den, byly hlášeny neurologické poruchy (např. třes, poruchy chůze, dvojité vidění, bezděčné svalové kontrakce, problémy s koordinací pohybu) a byly pozorovány také u dětí se standardními dávkami deferipronu. Po vysazení Ferriproxu se děti těchto symptomů zbavily.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Ferriprox uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici a štítku za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte lahvičku dobře uzavřenou, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Po prvním otevření spotřebujte do 50 dnů.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Ferriprox obsahuje

Léčivou látkou je deferipronum. Jedna 1 000mg tableta obsahuje deferipronum 1 000 mg.

Pomocnými látkami jsou:

jádro tablety: methylcelulosa 15, krosповidon, magnesium-stearát.

potahová vrstva: hypromelosa 2910, hyprolosa, makrogol, oxid titaničitý.

Jak Ferriprox vypadá a co obsahuje toto balení

Téměř bílá potahovaná tableta ve tvaru tobolky, na jedné straně bez označení, na druhé s potiskem „APO“ a „1000“, každý text na jedné polovině. Tableta má rozměry 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm a je opatřena půlicí rýhou. Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny. Ferriprox je dodáván v lahvičkách obsahujících 50 tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itálie

Výrobce:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Nizozemsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

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.
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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována .

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.