

**LISA I**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.  
Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.  
Iga tablett sisaldab toimeainena 500 mg deferiprooni.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.  
Iga tablett sisaldab toimeainena 1000 mg deferiprooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.  
Õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged, kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud tähis "APO" 500", teine külj on sile. Tablett on varustatud poolitusjoonega. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.  
Õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged, kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud tähis "APO" 1000", teine külj on sile. Tablett on varustatud poolitusjoonega. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Ferriprox monoteeraapia on näidustatud raua ülekoormuse korral raske talasseemiaga patsientidel, kui praegune kelaativ ravi on vastunäidustatud või ebapiisav.

Ferriprox kombineerituna teise kelaativa ainega (vt lõik 4.4) on näidustatud raske talasseemiaga patsientidel, kui mistahes raua kelaativ monoteeraapia on ebapiisav või on vajalik kiire või intensiivne raua ülekoormuse eluohtlike tagajärgede (peamiselt südame ülekoormus) ennetamine või ravi (vt lõik 4.2).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi deferiprooniga peaks alustama ja läbi viima arst, kellel on kogemusi talasseemiat põdevate patsientide ravimisega

#### Annustamine

Deferiprooni manustatakse suu kaudu tavaliselt annuses 25 mg kehakaalu kilogrammi kohta kolm korda ööpäevas; ööpäevane koguanus on 75 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Annus kehakaalu kohta tuleks arvutada poole tableti täpsusega (vt. allpool toodud annustamise tabelit). Soovitavaid annuseid kehakaalu kohta (10 kg vahedega) vt alltoodud tabelid.

Ööpäevase doosi 75 mg/kg saavutamiseks kasutage tabelid soovitatud tablettide arvu sõltuvalt patsiendi kehakaalust. Kehakaal on antud 10 kg vahedega.

*Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tablettide annustamistabel.*

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Ööpäevane annus (mg)</b>	<b>Ühekordne annus (mg, 3 korda ööpäevas)</b>	<b>Tablettide arv (3 korda ööpäevas)</b>
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

*Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tablettide annustamistabel.*

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Ööpäevane annus (mg)</b>	<b>1000 mg tablettide* arv</b>		
		<b>Hommik</b>	<b>Lõuna</b>	<b>Õhtu</b>
20	1500	0,5	0,5	0,5
30	2250	1,0	0,5	1,0
40	3000	1,0	1,0	1,0
50	3750	1,5	1,0	1,5
60	4500	1,5	1,5	1,5
70	5250	2,0	1,5	2,0
80	6000	2,0	2,0	2,0
90	6750	2,5	2,0	2,5

\*tablettide arv ümardatuna lähima pooltabletini

Ööpäevast koguannust üle 100 mg/kg kehakaalu kohta ei soovitata kõrvaltoimete riski võimaliku suurenemise tõttu (vt lõik 4.4, 4.8 ja 4.9).

*Annustamise reguleerimine*

Ferriproxi organismi rauasisaldust vähendavat toimet mõjutab otseselt annuse suurus ning raua ülekoormuse määr. Pärast ravi alustamist Ferriproxiga on soovitatav jälgida iga kahe-kolme kuu tagant vereseerumi ferritiini kontsentratsiooni ja teisi organismi rauakoormuse näitajaid, et hinnata kelatsioonirežiimi tõhusust organismi rauakoormuse juhtimisel. Annustamist tuleks reguleerida vastavalt konkreetse patsiendi reaktsioonile ja ravieesmärkidele (organismi rauakoormuse säilitamine või vähendamine). Deferiproniravi katkestamist tuleks kaaluda juhul, kui vereseerumi ferritiin langeb alla 500 µg/l.

*Annuse kohandamine kasutamisel koos teiste rauda kelaativate ainetega*

Juhul kui patsiendile kohaldatav monoterapia on ebapiisav, võib Ferriprox'i kasutada koos deferoksamiiniga standardannusena (75 mg/kg/päevas), kuid see ei tohi ületada 100 mg/kg/päevas.

Rauast põhjustatud südamepuudulikkuse korral tuleb deferoksamiiniga ravile lisada Ferriprox'i annuses 75...100 mg/kg/päevas. Tuleb tutvuda deferoksamiini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Rauda kelaativaid aineid ei soovitata kasutada samaaegselt patsientidel, kelle vereseerumi ferritiini tase on vähem kui 500 µg/l, kuna sellega võib kaasneda liigne raua eemaldamine.

*Lapsed*

Deferiproni kasutamise kohta 6.10 aastastel lastel on andmed piiratud. Alla 6 aastaste laste kohta vastavad andmed puuduvad.

### *Neerukahjustus*

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Ferriproxi ohutus ja farmakokineetika lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole teada.

### *Maksakahjustus*

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Ferriproxi ohutus ja farmakokineetika raske maksakahjustusega patsientidel ei ole teada.

### Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus ravimi toimeaine deferiprooni või mõne abiaine suhtes.
- Anamneesis korduvad neutropeenia episoodid.
- Anamneesis agranulotsütoos.
- Rasedus (vt lõik 4.6)
- Imetamine (vt lõik 4.6)
- Kuna deferiprooni kasutamisest põhjustatud neutropeenia mehhanism ei ole teada, ei tohi patsiendid kasutada neutropeeniaga seostatavaid ravimeid või ravimeid, mis võivad põhjustada agranulotsütoosi (vt lõik 4.5).

## **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

### Neutropeenia/agranulotsütoos

**On tõestatud, et deferiproon põhjustab neutropeeniat ja agranulotsütoosi. Patsiendi neutrofiilide arvu tuleb kontrollida iganädalaselt.**

Kliinilistes uuringutes on iganädalane neutrofiilide hulga määramine osutunud efektiivseks meetodiks neutropeenia ja agranulotsütoosi juhtude avastamisel ning nende episoodid taandusid pärast deferiproonravi katkestamist. Kui ravi ajal deferiprooniga lisandub mõni infektsioonhaigus, tuleb ravi samuti katkestada ja neutrofiilide hulka sagedamini kontrollida. Patsiente tuleb teavitada vajadusest koheselt informeerida oma raviarsti kõigist infektsioonhaigusele viitavatest nähtudest nagu palavik, kurguvalu või gripile iseloomulikud sümptomid.

Soovitatav tegevusjuhend neutropeenia avastamise puhul on alljärgnev. Selline juhend peaks igal arstil olemas olema enne ravi alustamist deferiprooniga.

Patsientidele, kellel on diagnoositud neutropeenia, ei tohiks määrata deferiproonravi. Agranulotsütoosi ja neutropeenia risk on suurem, kui neutrofiilsete leukotsüütide absoluutarv ravi alguses on väiksem kui  $1,5 \times 10^9/l$ .

### Neutropeenia tekkimisel:

Selgitage patsiendile, et ta koheselt katkestaks deferiprooni ja potentsiaalselt neutropeeniat põhjustavate ravimite kasutamise. Infektsiooniriski vähendamiseks tuleb patsiendil soovitada piirata kontakte teiste inimestega. Neutropeenia diagnoosimiseks on vajalik koheselt määrata vere rakkelementide arv (CBC), sealhulgas leukotsüütide arv (WBC), neutrofiilide ja trombotsüütide arv. Vereanalüüsi tuleb korrata iga päev. Pärast neutropeeniast paranemist soovitatakse kolme nädala vältel kontrollida kord nädalas CBC, WBC, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu, et olla kindel patsiendi täielikus paranemises. Kui koos neutropeeniaga esineb ka infektsiooninähte, tuleb võtta analüüsid tekitaja määramiseks, panna diagnoos ja määrata ravi.

### Raskekujulise neutropeenia või agranulotsütoosi tekkimisel:

Järgige eelnevalt kirjeldatud juhendit ning ordineerige vastav ravi, näiteks granulotsüütide produktsiooni stimuleeriva faktoriga. Alustage raviga samal päeval, kui olete neutropeenia või

agranulotsütoosi avastanud. Manustage ravimit kord päevas normaalse neutrofiilide hulga taastumiseni. Isoleerige patsient ja kliinilise näidustuse olemasolul hospitaliseerige.

Ravimi korduva kasutamise kohta puuduvad piisavad andmed. Seetõttu ei soovitata patsiendile, kellel ravim on põhjustanud neutropeeniat, seda korduvalt määrata. Agranulotsütoosi tekkimisel on ravimi korduv kasutamine vastunäidustatud.

#### Kartsinogeensus/mutageensus

Arvestades genotoksiliste uuringute tulemusi, ei saa välistada deferiprooni potentsiaalset kartsinogeensusust (vaata lõik 5.3).

#### Zn<sup>2+</sup> kontsentratsioon plasmal

Soovitatakse jälgida ka plasma Zn<sup>2+</sup> -sisaldust ning selle vaeguse puhul määrata asendusravi.

#### HIV-positiivsed või muul põhjusel immunosupresseeritud patsiendid

Deferiprooni kasutamise kohta HIV-positiivsetel või muul põhjusel immunosupresseeritud patsientidel andmed puuduvad. Teades, et deferiprooni kasutamine võib põhjustada neutropeeniat ja agranulotsütoosi, võib nimetatud patsientidel ravi deferiprooniga alustada ainult siis, kui potentsiaalne kasu kaalub üles riskid.

#### Neeru- või maksakahjustus ja maksafibroos

Andmed deferiprooni kasutamise kohta lõppstaadiumis neeru- või raske maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad (vt lõik 5.2). Ettevaatlik tuleb olla lõppstaadiumis neerupuudulikkusega või raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral. Nende patsientide puhul tuleb deferiprooniga ravi vältel jälgida neerude ja maksa funktsiooni. Seerumialaniinamiootransferaasi (ALAT) aktiivsuse püsiva suurenemise korral tuleb kaaluda deferiprooniga ravi katkestamist.

Talasseemiat põdevatel patsientidel on leitud seos maksafibroosi ja ülemäärase vereseerumi rauasisalduse ja/või C-hepatiidi vahel. Seetõttu tuleb C-hepatiiti põdevate patsientide puhul eriti hoolikalt jälgida, et raua kelaatide moodustumine oleks optimaalne. Nendel patsientidel on soovitatav ka maksa histoloogilist leidu hoolikalt jälgida.

#### Uriini värvuse muutus

Patsiente tuleb informeerida, et seoses raud-deferiproon-komplekside eritumisega võib uriin omandada punakaspruuni värvuse.

#### Neuroloogilised häired

Neuroloogilisi häireid on täheldatud lastel, kellele mitme aasta jooksul määrati üle 2,5 korra maksimaalset soovitatavat annust ületav annus, aga ka deferiprooni standardannuste puhul. Annuse määramisel tuleb meeles pidada, et 100 mg/kg/päevas ületavate annuste kasutamine ei ole soovitatav. Deferiprooni kasutamine tuleb neuroloogiliste häirete ilmnemisel lõpetada (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

#### Samaaegne kasutamine teiste rauda kelaativate ainetega

Kombinatsioonravi määramisel tuleb teha otsus ainult konkreetse patsiendi osas. Ravivastust tuleb hinnata perioodiliselt ning kõrvalnähtude ilmnemisel neid tähelepanelikult jälgida. Surmajuhtumitest ja eluohtlikest olukordadest (mille on põhjustanud agranulotsütoos) on teatatud deferiprooni ja deferoksamiini kombineeritud ravi puhul. Kombineeritud ravi deferoksamiiniga ei ole soovitatav juhul, kui monoterapia ükskõik kumma kelaativa ainega on piisav või kui vereseerumi ferritiini sisaldus väheneb alla 500 µg/l. Ferriproxi ja deferasiroksi kombineeritud kasutamise kohta on piiratud andmed ning nimetatud kombinatsiooni kaalumise puhul tuleb seda teha ettevaatusega.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna deferiprooni kasutamisest põhjustatud neutropeenia mehhanism ei ole teada, ei tohi patsiendid kasutada neutropeeniaga seostatavaid ravimeid või ravimeid, mis võivad põhjustada agranulotsütoosi (vt lõik 4.3).

Kuna ravim seob metallide katioone, esineb potentsiaalne interaktsioonide võimalus deferiprooni ning kolmevalentseid katioone sisaldavate ravimite nagu alumiiniumil baseeruvate antatsiidide üheaegsel kasutamisel. Seetõttu ei ole soovitatav manustada samaaegselt alumiiniumil põhinevaid antatsiide ning deferiprooni.

Deferiprooni ja vitamiin C samaaegse kasutamise ohutust ei ole uuritud. Tuginedes teatatud võimalikule ebasoodsale interaktsioonile deferoksamiini ja vitamiin C vahel, on soovitatav olla ettevaatlik deferiprooni ja vitamiin C-d koos kasutades.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Piisavad andmed deferiprooni kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele on teadmata.

Viljakas eas naistel soovitatakse ravimi klastogeensete ja teratogeensete omaduste tõttu rasedust vältida. Naistele tuleb soovitada rasestumisvastaste meetmete kasutamist ja lõpetada kohe deferiprooni tarvitamine, kui nad rasestuvad või plaanivad rasestuda (vt lõik 4.3).

##### Imetamine

Ei ole teada, kas deferiproon eritub inimese rinnapiima. Pre- ja postnataalseid reproduktiivseid uuringuid loomadel ei ole läbi viidud. Imetavad emad ei tohi deferiprooni kasutada. Kui ravi on vältimatu, tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

##### Fertiilsus

Loomkatsetel ei tuvastatud mõjusid fertiilsusele ega varasele lootearengule (vt lõik 5.3).

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Pole asjakohane.

#### **4.8 Kõrvaltoimed**

##### Ohutusprofiili kokkuvõte

Deferiprooniravi kliinilistes uuringutes olid kõige levinumateks kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ning kromatuuria, mida täheldati rohkem kui 10% patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, millest teatati deferiprooniravi kliinilistes uuringutes, oli agranulotsütoos, mida määratleti neutrofiilide absoluutarvuna alla  $0,5 \times 10^9/l$  ja mida esines u 1% patsientidest. Vähenemiseid neutropeenajuhte täheldati u 5% patsientidest.

### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete sagedused: Väga sage ( $\geq 1/10$ ), Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>ORGANSÜSTEEMI KLASS</b>	<b>VÄGA SAGE (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>SAGE (<math>\geq 1/100</math> KUNI <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>SAGEDUS TEADMATA</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia Agranulotsütoos	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired		Suurenenud söögiisu	
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhuvalu Oksendamine	Diarröa	
Naha ja nahaaluskoehäired			Lööve Ürtikaaria
Lihaskoe ja sidekoehäired		Artralgia	
Neerude ja kuseteede häired	Uriini värvuse muutus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	
Uuringud		Maksaensüümide väärtus tõusnud	

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ilmnunud tõsisem negatiivne deferiprooni kõrvaltoime on agranulotsütoos (neutrofiile  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), mille esinemissagedus on 1,1% (0,6 juhtu 100 ravitud patsiendi kohta aastas (vt lõik 4.4)). Neutropeenia kergemate, leukopeeniana klassifitseeritud juhtude (neutrofiile  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) oli 4,9% (2,5 juhtu 100 patsiendi kohta aastas). Seejuures tuleb silmas pidada, et talasseemiat põdevatel patsientidel (eriti hüpersplenismi esinemisel) esineb ka ilma ravita sagedamini neutropeeniat.

Patsientidel, keda ravitakse deferiprooniga, on täheldatud kõhulahtisust, mis on enamasti nõrgakujuline ning möödub kiiresti. Gastrointestinaalsed kõrvalnähud esinevad sagedamini deferiproonravi alguses ja taanduvad enamusel patsientidest mõne nädala jooksul ravi katkestamata. Mõnedel patsientidel võib kõrvalnähtude tõttu osutada vajalikuks ravimannuse vähendamine ja seejärel uuesti järk-järguline suurendamine esialgse annuseni. Deferiprooniga ravitud patsientidel on esinenud ka artropaatiad, mis varieerusid kergekujulisest valust ühes või mitmes liigeses kuni raskekujulise artriidini. Kergekujulised artropaatiad mööduvad tavaliselt iseeneslikult.

Mõnedel deferiprooni manustavatel patsientidel täheldati maksaensüümide suurenenud sisaldust vereseerumis. Enamusel nendest patsientidest oli nimetatud tõus asümptomaatiline ja transitoorne. Ensüümide väärtused langesid ravieelsele tasemele ilma ravi katkestamata ja deferiprooni annust vähendamiseta (vt lõik 4.4).

Mõnedel patsientidel esines maksafibroosi progresseerumine, mis oli seotud suurenenud raua ülekoormuse või C-hepatiidiga.

Üksikutel patsientidel on deferiproonraviga seostatud plasma tsingisisalduse langust. Tsingisisaldus normaliseerus suukaudse tsingi lisamisega raviskeemi.

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle 2,5 korra soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks tserebellaarsed

sümptomid, diploopia, lateraalne nüstagm, psühhomotoorne pidurdus, käeliigutused ja aksiaalne hüpotoonia). Turuletulekujärgselt on deferiprooni standardannust saanud lastel teatatud hüpotoonia, ebastabiilsuse, kõndimisvõimetuse ja jäsemete piiratud liikuvusega hüpertoonია juhtudest. Pärast deferiprooni manustamise katkestamist need sümptomid järk-järgult vähenesid (vt lõigud 4.4 ja 4.9).

Kombinatsioonravi (deferiproon koos deferoksamiiniga) ohutusprofiil, mida tuvastati kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgselt või avaldatud kirjanduses, on kooskõlas monoterapiaga iseloomuliku ohutusprofiiliga.

Andmed kliiniliste uuringute ohutusosalastest andmebaasidest (1343 patsiendiaastat kogetud Ferriproxi monoterapiat ja 244 patsiendiaastat kogetud Ferriproxi ja deferoksamiini ravi) näitasid statistiliselt olulisi ( $p < 0,05$ ) erinevusi kõrvalnähtude esinemise osas tuginedes organsüsteemi klassile jaotistes "Südame häired", "Lihaskoe ja sidekoe kahjustused" ning "Neerude ja kuseteede häired". Esinemine oli harvem jaotistes "Lihaskoe ja sidekoe kahjustused" ning "Neerude ja kuseteede häired" kombinatsioonravi puhul võrreldes monoterapiaga, samal ajal, kui jaotises "Südamehäired" oli esinemine sagedam kombinatsioonravi puhul võrreldes monoterapiaga. Kombinatsioonravi ajal monoterapiast suurem "Südamehäirete" esinemise sagedus oli võimalik tulenevalt kõrgemast eelnevalt esinenud südamehäiretest kombinatsioonravi saanud patsientidel. Õigustatud on kombinatsioonravi saavate patsientide tähelepanelik jälgimine, kui neil esineb südamehäireid (vt jaotis 4.4).

Kõrvalnähtude esinemine kombinatsioonravi saanud 18 lapsel ja 97 täiskasvanul ei erinenud oluliselt nimetatud kahes vanusegrupis, väljaarvatud artropaatia (11,1% lastel vs. mitte ühtegi täiskasvanutel,  $p = 0,02$ ). Reaktsioonimäära hindamisel 100 patsiendiaasta kogetud ravi kohta näitasid, et ainult kõhulahtisus oli oluliselt suurem laste puhul (11,1) võrreldes täiskasvanutega (2,0;  $p = 0,01$ ).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud. Siiski on lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle 2,5 korda soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks tserebellaarsed sümptomid, diploopia, lateraalne nüstagm, psühhomotoorne pidurdus, käeliigutused ja aksiaalne hüpotoonia). Neuroloogilised häired taandusid järk-järgult pärast deferiproonravi lõpetamist.

Üleannustamise korral on tarvis patsienti hoolikalt jälgida.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Rauda kelaativad ained, ATC-kood: V03AC02.

#### Toimemehhanism

Toimeaineks on deferiproon (3-hüdroksü-1,2-dimetüülpüridiin-4-üks), bidentaadne ligand, mis seostub rauaga molaarsuhtes 3:1.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et Ferriprox soodustab efektiivselt raua ekskretsiooni ning väldib annuses 25 mg/kg 3 korda ööpäevas raua akumulatsiooni. Seda on hinnatud seerumi ferritiini alusel transfusioon-sõltuvatel talasseemiapatsientidel. Avaldatud andmed raua tasakaalu käsitlevatest uurimustest raske talasseemiaga patsientidel näitavad, et Ferriproxi ja deferoksamiini samaaegne ravi



(mõlema kelaativa aine samaaegne manustamine samal päeval, kas samaaegselt või järjestikusest, nt Ferriprox päeval ajal ning deferoksamiin öösel), aitab kaasa suuremale raua väljutamisele kui kummagi ravimi kasutamine eraldi. Uurimustes kasutatud Ferriprox'i annused olid vahemikus 50 kuni 100 mg/kg/päevas ning deferoksamiini annused vahemikus 40 to 60 mg/kg/päevas. Kuid rauakelaatide moodustumine ei pruugi vältida rauast tingitud organkahjustusi.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringud LA16-0102, LA-01 ja LA08-9701 võrdlesid Ferriproxi ja deferoksamiini tõhusust vereülekannete vajadusega talasseemiapatsientide vereseerumi ferritiinisalduse juhtimisel. Ferriprox ja deferoksamiin aitasid võrdselt soodustada organismi rauakoormuse stabiliseerimist või vähendamist, hoolimata neile patsientidele vereülekannetega pidevalt manustatavast rauakogusest (kahe ravigrupi vahel puudus regressioonianalüüsi põhjal erinevus vereseerumi negatiivse ferritiinitrendiga patsientide osakaalus;  $p > 0,05$ ).

Müokardi rauakoormuse kvantifitseerimisel kasutati ka magnetresonants-pildidiagnostika (MRI) meetodit T2\*. Raua ülekoormus põhjustab kontsentratsioonist olenevalt MRI T2\* signaalikadu, seega vähendab müokardi suurenenud rauakoormus MRI T2\* väärtusi. Müokardi MRI T2\* väärtused, mis jäävad alla 20 ms, näitavad raua ülekoormust südames. MRI T2\* väärtuste suurenemine ravi käigus näitab, et südame rauakoormus väheneb. Dokumenteeritud on positiivne korrelatsioon MRI T2\* väärtuste ning südame funktsiooni vahel (mõõdetuna vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF-i) järgi).

Uuring LA16-0102 võrdles Ferriproxi ja deferoksamiini tõhusust südame raua ülekoormuse vähendamisel ning südame funktsiooni parandamisel (mõõdetuna LVEF-i järgi) vereülekannete vajadusega talasseemiapatsientidel. Kuuskümmend üks varem deferoksamiiniravi saanud südame raua ülekoormusega patsienti randomiseeriti, et jätkata kas deferoksamiiniga (keskmine doos 43 mg/kg/päevas; N=31) või hakata võtma Ferriproxi (keskmine doos 92 mg/kg/päevas; N=29). Uuringu 12-kuulise kestuse ajal vähendas Ferriprox südame raua ülekoormust paremini kui deferoksamiin. Südame T2\* väärtused tõusid Ferriproxiga ravitud patsientidel enam kui 3 ms, võrrelduna umbes 1 ms muutusega deferoksamiiniga ravitud patsientidel. Samas oli LVEF algväärtusest Ferriproxi grupis tõusnud  $3,07 \pm 3,58$  absoluutühiku (%) võrra ning deferoksamiini grupis  $0,32 \pm 3,38$  absoluutühiku (%) võrra (erinevus gruppide vahel;  $p=0,003$ ).

Uuring LA12-9907 võrdles elulemust, südamehaiguste esinevust ning südamehaiguste progresseeruvust 129 raskekujulise talasseemiaga patsiendil, keda oli ravitud vähemalt 4 aasta vältel Ferriproxi (N=54) või deferoksamiiniga (N=75). Kardialseid tulemusnäitajaid hinnati ehkardiogrammi, elektrokardiogrammi, New Yorgi Südameliidu klassifikatsiooni ning südamehaigusest põhjustatud surmajuhtumite põhjal. Esimesel hindamisel ei esinenud märkimisväärseid erinevusi südame väärtalitlusega patsientide protsentides (13% Ferriproxi puhul, 16% deferoksamiini puhul). Esimesel hindamisel tuvastatud südame väärtalitlusega patsientidel ei esinenud nelja deferoksamiiniga ravitud patsiendi kohta (33%) mitte ühelgi deferiprooniga ravitud patsiendil südame seisukorra halvenemist ( $p=0,245$ ). Äsja diagnoositud südame väärtalitlust esines 13 (20,6) deferoksamiiniga ravitud patsiendil ning 2 (4,3%) Ferriproxiga ravitud patsiendil, kes olid esimesel hindamisel olnud südamehaigusest (p=0,013). Kokkuvõttes tuvastati südame väärtalitluse halvenemist esimese ja viimase hindamise vahelisel perioodil Ferriproxiga ravitud patsientidel vähem kui deferoksamiiniga ravitud patsientidel (4% võrrelduna 20% m  $p=0,007$ ).

Avaldatud kirjanduses esitatud andmed toetavad Apotexi uuringute tulemusi, näidates Ferriproxiga ravitud patsientidel vähem südamehaigusi ja/või suurenenud elulemust, võrrelduna deferoksamiiniga ravitud patsientidega.

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus hinnati Ferriprox'i ja deferoksamiini samaaegse ravi tulemusi raske talasseemiaga patsientidel, kes varemalt said standardset kelaativat monoterapiat subkutaanse deferoksamiiniga ning kellel esines nõrk kuni keskmine südame hemokromatoos (südamelihaste T2\* alates 8 kuni 20 ms). Peale randomiseerimist said 32 patsienti deferoksamiini (34,9 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas) ja Ferriprox'i (75 mg/kg/päevas) ning 33 patsienti said deferoksamiini monoravi (43,4 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas). Peale ühte aastat

uuringu käigus korraldatud ravi olid samaaegset kelaativat ravi saanud patsientidel tunduvalt suurem vereseerumi ferritiini vähenemine (1574 µg/l-lt 598 µg/l-ni samaaegse ravi korral vs. 1379 µg/l-lt 1146 µg/l-ni deferoksamiini monoterapia korral,  $p < 0,001$ ), oluliselt suurem südamelihase raua ülekoormuse vähenemine, mida tuvastati MRI T2\* suurenemise kaudu (11,7 ms kuni 17,7 ms samaaegse ravi korral vs. 12,4 ms-lt 15,7 ms-ni deferoksamiini monoterapia korral,  $p = 0,02$ ) ja oluliselt suurem maksa rauakontsentratsiooni vähenemine, mida samuti tuvastati MRI T2\* suurenemise kaudu (4,9 ms-lt 10,7 ms-ni samaaegse ravi korral vs. 4,2 ms-lt 5 ms-ni deferoksamiini monoterapia korral,  $p < 0,001$ ).

Uuring LA37-1111 korraldati eesmärgiga hinnata deferiprooni ühekordse terapeutilise ravidoosi (33 mg/kg) ja terapeutilisest doosist suurema annuse (50 mg/kg) mõju südame QT intervalli pikkusele tervetel uuringus osalejatel. Ravidoosi ja platseebo LS keskmiste maksimaalne erinevus oli 3,01 ms (95% ühepoolne UCL: 5,01 ms) ning terapeutilisest doosist suurema annuse ja platseebo LS keskmiste maksimaalne erinevus oli 5,23 ms (95% ühepoolne UCL: 7,19 ms). Leiti, et Ferriprox ei pikenda märkimisväärselt QT intervalli.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Absorptsioon

Deferiproon absorbeerub kiiresti seedetrakti ülaosast. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub tühja kõhu korral 45 - 60 minutit pärast ühekordse annuse manustamist. Pärast sööki manustamisel võib see pikeneda kuni 2 tunnini.

Ravimi manustamisel annuses 25 mg/kg esines täiskõhuga patsientidel võrreldes patsientidega, kes ei olnud eelnevalt söönud, madalam ravimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (vastavalt 85 ja 126 µmol/l); kuigi koos toiduga manustamisel ravimi imendumine koguseliselt ei vähenenud.

### Metabolism

Deferiproon metaboliseerub enamjaolt glükuroniidkonjugaatideks. Sellel metaboliidil rauasidumisvõime puudub, sest deferiprooni 3-hüdroksügrupp on inaktiveeritud. Glükuroniiidi maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 2 - 3 tundi pärast deferiprooni manustamist.

### Eliminatsioon

Inimestel elimineerub deferiproon peamiselt neerude kaudu. 75 - 90% manustatud annusest eritub uriiniga esimese 24 tunni jooksul vaba deferiprooni, glükuroniidmetaboliitide ja raud-deferiproon-kompleksidena. Väljaheitega erituv kogus on varieeruv. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on enamikul patsientidest 2 - 3 tundi.

### Neerukahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata neerufunktsiooni kahjustuse mõju Ferriproxi ühekordse 33 mg/kg suukaudse annuse ohutusele, taluvusele ja farmakokineetikale. Inimesed liigitati nelja rühma, mis põhinesid hinnangulisel glomerulaarfiltratsiooni kiirusel (eGFR): tervetel vabatahtlikel (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kerge neerukahjustusega (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja raske neerukahjustus (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-O-glükuroniiidi süsteemne ekspositsioon hinnati PK parameetrite C<sub>max</sub> ja AUC alusel.

Sõltumata neerukahjustuse astmest eritus enamik Ferriproxi annusest uriiniga esimese 24 tunni jooksul deferiprooni 3-O-glükuroniidina. Deferiprooni süsteemse ekspositsiooni korral neerukahjustuse olulist toimet ei täheldatud. Inaktiivse 3-O-glükuroniiidi süsteemne ekspositsioon suurenes eGFR vähenemisega. Selle uuringu tulemuste põhjal ei ole neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vaja Ferriproxi annustamisskeemi korrigeerida. Ferriproxi ohutus ja farmakokineetika lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole teada.

## Maksakahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata maksafunktsiooni kahjustuse mõju Ferriproxi ühekordse 33 mg / kg suukaudse annuse ohutusele, taluvusele ja farmakokineetikale. Patsiendid jagati kolme rühma vastavalt Child-Pugh klassifikatsiooni skoorile: terved vabatahtlikud, kerge maksakahjustus (klass A: 5...6 punkti) ja mõõdukas maksakahjustus (klass B: 7...9 punkti). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-O-glükuroniidi süsteemne ekspositsioon hinnati PK parameetrite  $C_{max}$  ja AUC alusel. Deferiprooni AUC-d ei erinenud ravigruppide lõikes, kuid  $C_{max}$  vähenes kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel 20% -ga võrreldes tervete vabatahtlikega. Deferiproon-3-O-glükuroniidi AUC vähenes kergelt ja mõõdukalt kahjustatud patsientidel 10% ja  $C_{max}$  20% võrra võrreldes tervete vabatahtlikega. Ägeda maksa- ja neerukahjustuse tõsist kõrvaltoimet täheldati mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Selle uuringu tulemuste põhjal ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel Ferriproxi annustamisskeemi kohandamine vajalik.

Raske maksakahjustuse mõju deferiprooni ja deferiprooni 3-O-glükuroniidi farmakokineetikale ei ole hinnatud. Ferriproxi ohutus ja farmakokineetika raske maksakahjustusega patsientidel ei ole teada.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilisi uuringuid on läbi viidud hiirte, rottide, küülikute, koerte ja ahvidega.

Põhiliselt leiti raua ülekoormuseta loomadel ravimannuse juures 100 mg/kg /ööpäevas ja rohkem muutusi veres (luuüdi hüpotsellulaarsus ning WBC, RBC ja/või trombotsüütide arvu langus perifeerses veres).

Raua ülekoormuseta loomadel täheldati tuumuse, lümfoidkoe ja testiste atroofiat ning neerupealiste hüpertroofiat ravimannuse juures 100 mg/kg/ööpäevas või rohkem

Deferiprooniga ei ole kartsinogeensuse suhtes loomkatseid läbi viidud. Deferiprooni potentsiaalset genotoksilisust hinnati *in vitro* ja *in vivo* testide põhjal. Deferiproon ei osutunud otseselt mutageenseks, kuid ilmnisid selle klastogeensed omadused *in vitro* katsetes ja *in vivo* loomadel

Deferiproon osutus teratogeenseks ja embrüotoksiliseks raua ülekoormuseta tiinetel rottidel ja küülikutel juba annuses 25 mg/kg/ööpäevas. Raua ülekoormuseta isastel ja emastel rottidel, kellele manustati deferiprooni oraalset teel annustena kuni 75 mg/kg kaks korda päevas 28 päeva jooksul (isased (või 2 nädala jooksul (emased) enne paaritumist ja kuni surmamiseni (isased) või varase tiinuse ajal (emased), ei täheldatud mingeid mõjusid fertiilsusele ega varasele lootearengule. Emaste puhul oli toime innatsüklile, mistõttu pikenes aeg kinnitatud viljastumiseni kõikide testitud annuste puhul.

Pre- ja postnataalseid reproduktiivseid uuringuid loomadel tehtud ei ole.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

*Tableti sisu*

Mikrokristalne tselluloos

Magneesiumstearaat

Kolloidne ränidioksiid

*Kate*

Hüpromelloos

Makrogool

Titaandioksiid

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

*Tableti sisu*

Metüülselluloos USP A15LV

Krospovidoon

Magneesiumstearaat

*Kate*

Hüpromelloos 2910 USP/EP

Hüdroksüpropüülselluloos

Makrogool

Titaandioksiid

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

5 aastat.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

4 aastat.

Pärast esmast avamist kasutada 50 päeva jooksul.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lapsekindel polüpropüleenist kork.

Pakendis 100 tableti.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lapsekindel polüpropüleenist kork ja desikant.

Pakendis 50 tabletti.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.  
EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.  
EU/1/99/108/004

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 25. august 1999  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. august 2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel  
<http://www.ema.europa.eu>

## **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ferriprox 100 mg/ml suukaudne lahus.

## **2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Üks milliliiter suukaudset lahust sisaldab 100 mg deferiprooni (25 g deferiprooni 250 ml-s ja 50 g deferiprooni 500 ml-s).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks milliliiter suukaudset lahust sisaldab 0,4 mg päikseloojangu kollast värvainet (E110).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## **3. RAVIMVORM**

Suukaudne lahus.

Läbipaistev punakas-oranži värvi vedelik.

## **4. KLIINILISED ANDMED**

### **4.1 Näidustused**

Ferriprox monoteeraapia on näidustatud raua ülekoormuse korral raske talasseemiaga patsientidel, kui praegune kelaativ ravi on vastunäidustatud või ebapiisav.

Ferriprox kombineerituna teise kelaativa ainega (vt lõik 4.4) on näidustatud raske talasseemiaga patsientidel, kui mistahes raua kelaativ monoteeraapia on ebapiisav või on vajalik kiire või intensiivne raua ülekoormuse eluohtlike tagajärgede (peamiselt südame ülekoormus) ennetamine või ravi (vt lõik 4.2).

### **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Ravi deferiprooniga peaks alustama ja läbi viima arst, kellel on kogemusi talasseemiat põdevate patsientide ravimisega

#### Annustamine

Deferiprooni manustatakse suu kaudu tavaliselt annuses 25 mg kehakaalu kilogrammi kohta kolm korda ööpäevas; ööpäevane koguannus on 75 mg kehakaalu kilogrammi kohta. Annus kehakaalu kilogrammi kohta tuleb ümardada lähima 2,5 ml-ni. Soovitavaid annuseid kehakaalu kohta (10 kg vahedega) vt alltoodud tabelist.

### *Annuste tabel*

Et saada annust ligikaudu 75 mg kehakaalu kilogrammi kohta ööpäevas, kasutage järgnevas tabelis vastavalt patsiendi kehakaalule soovitatud suukaudse lahuse kogust. Kehakaal on antud 10 kg vahedega.

<b>Kehakaal (kg)</b>	<b>Ööpäevane annus (mg)</b>	<b>Ühekordne annus (mg, 3 korda ööpäevas)</b>	<b>annus (ml) (3 korda ööpäevas)</b>
20	1500	500	5,0
30	2250	750	7,5
40	3000	1000	10,0
50	3750	1250	12,5
60	4500	1500	15,0
70	5250	1750	17,5
80	6000	2000	20,0
90	6750	2250	22,5

Ööpäevast koguannust üle 100 mg/kg kehakaalu kohta ei soovitata kõrvaltoimete riski võimaliku suurenemise tõttu (vt lõik 4.4, 4.8 ja 4.9).

### *Annustamise reguleerimine*

Ferriproxi organismi rauasisaldust vähendavat toimet mõjutab otseselt annuse suurus ning raua ülekoormuse määr. Pärast ravi alustamist Ferriproxiga on soovitatav jälgida iga kahe-kolme kuu tagant vereseerumi ferritiini kontsentratsiooni ja teisi organismi rauakoormuse näitajaid, et hinnata kelatsioonirežiimi tõhusust organismi rauakoormuse juhtimisel. Annustamist tuleks reguleerida vastavalt konkreetse patsiendi reaktsioonile ja ravieesmärkidele (organismi rauakoormuse säilitamine või vähendamine). Deferiproniravi katkestamist tuleks kaaluda juhul, kui vereseerumi ferritiin langeb alla 500 µg/l.

### *Annuse kohandamine kasutamisel koos teiste rauda kelaativate ainetega*

Juhul kui patsiendile kohaldatav monoteraapia on ebapiisav, võib Ferriprox'i kasutada koos deferoksamiiniga standardannusena (75 mg/kg/päevas), kuid see ei tohi ületada 100 mg/kg/päevas.

Rauast põhjustatud südamepuudulikkuse korral tuleb deferoksamiiniga ravile lisada Ferriprox'i annuses 75...100 mg/kg/päevas. Tuleb tutvuda deferoksamiini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Rauda kelaativaid aineid ei soovitata kasutada samaaegselt patsientidel, kelle vereseerumi ferritiini tase on vähem kui 500 µg/l, kuna sellega võib kaasneda liigne raua eemaldamine.

### *Lapsed*

Deferiproni kasutamise kohta 6.10 aastastel lastel on andmed piiratud. Alla 6 aastaste laste kohta vastavad andmed puuduvad.

### *Neerukahjustus*

Kerge, mõõduka või raske neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Ferriproxi ohutus ja farmakokineetika lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole teada.

### *Maksakahjustus*

Kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Ferriproxi ohutus ja farmakokineetika raske maksakahjustusega patsientidel ei ole teada.

### Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

## **4.3 Vastunäidustused**

- Ülitundlikkus ravimi toimeaine deferiproni või mõne abiaine suhtes.

- Anamneesis korduvad neutropeenia episoodid.
- Anamneesis agranulotsütoos.
- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Imetamine (vt lõik 4.6).
- Kuna deferiprooni kasutamisest põhjustatud neutropeenia mehhanism ei ole teada, ei tohi patsiendid kasutada neutropeeniaga seostatavaid ravimeid või ravimeid, mis võivad põhjustada agranulotsütoosi (vt lõik 4.5).

#### 4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### Neutropeenia/agranulotsütoos

**On tõestatud, et deferiproon põhjustab neutropeeniat ja agranulotsütoosi. Patsiendi neutrofiilide arvu tuleb kontrollida iganädalaselt.**

Kliinilistes uuringutes on iganädalane neutrofiilide hulga määramine osutunud efektiivseks meetodiks neutropeenia ja agranulotsütoosi juhtude avastamisel ning nende episoodid taandusid pärast deferiproonravi katkestamist. Kui ravi ajal deferiprooniga lisandub mõni infektsioonhaigus, tuleb ravi samuti katkestada ja neutrofiilide hulka sagedamini kontrollida. Patsiente tuleb teavitada vajadusest koheselt informeerida oma raviarsti kõigest infektsioonhaigusele viitavatest nähtudest nagu palavik, kurguvalu või gripile iseloomulikud sümptomid.

Soovitatav tegevusjuhend neutropeenia avastamise puhul on alljärgnev. Selline juhend peaks igal arstil olemas olema enne ravi alustamist deferiprooniga.

Patsientidele, kellel on diagnoositud neutropeenia, ei tohiks määrata deferiproonravi. Agranulotsütoosi ja neutropeenia risk on suurem, kui neutrofiilsete leukotsüütide absoluutarv ravi alguses on väiksem kui  $1,5 \times 10^9/l$ .

##### Neutropeenia tekkimisel:

Selgitage patsiendile, et ta koheselt katkestaks deferiprooni ja potentsiaalselt neutropeeniat põhjustavate ravimite kasutamise. Infektsiooniriski vähendamiseks tuleb patsiendil soovitada piirata kontakte teiste inimestega. Neutropeenia diagnoosimiseks on vajalik koheselt määrata vere rakkelementide arv (CBC), sealhulgas leukotsüütide arv (WBC), neutrofiilide ja trombotsüütide arv. Vereanalüüsi tuleb korrata iga päev. Pärast neutropeeniast paranemist soovitatakse kolme nädala vältel kontrollida kord nädalas CBC, WBC, neutrofiilide ja trombotsüütide arvu, et olla kindel patsiendi täielikus paranemises. Kui koos neutropeeniaga esineb ka infektsiooninähte, tuleb võtta analüüsid tekitaja määramiseks, panna diagnoos ja määrata ravi.

##### Raskekujulise neutropeenia või agranulotsütoosi tekkimisel:

Järgige eelnevalt kirjeldatud juhendit ning ordineerige vastav ravi, näiteks granulotsüütide produktsiooni stimuleeriva faktoriga. Alustage raviga samal päeval, kui olete neutropeenia või agranulotsütoosi avastanud. Manustage ravimit kord päevas normaalse neutrofiilide hulga taastumiseni. Isoleerige patsient ja kliinilise näidustuse olemasolul hospitaliseerige.

Ravimi korduva kasutamise kohta puuduvad piisavad andmed. Seetõttu ei soovitata patsiendile, kellel ravim on põhjustanud neutropeeniat, seda korduvalt määrata. Agranulotsütoosi tekkimisel on ravimi korduv kasutamine vastunäidustatud.

##### Kartsinogeensus/mutageensus

Arvestades genotoksiliste uuringute tulemustei, ei saa välistada deferiprooni potentsiaalset kartsinogeensusust (vaata lõik 5.3).

##### Zn<sup>2+</sup> kontsentratsioon plasmal

Soovitatakse jälgida ka plasma Zn<sup>2+</sup> -sisaldust ning selle vaeguse puhul määrata asendusravi.



#### HIV-positiivsed või muul põhjusel immunosupresseeritud patsiendid

Deferiprooni kasutamise kohta HIV-positiivsetel või muul põhjusel immunosupresseeritud patsientidel andmed puuduvad. Teades, et deferiprooni kasutamine võib põhjustada neutropeeniat ja agranulotsütoosi, võib nimetatud patsientidel ravi deferiprooniga alustada ainult siis, kui potentsiaalne kasu kaalub üles riskid.

#### Neeru- või maksakahjustus ja maksafibroos

Andmed deferiprooni kasutamise kohta lõppstaadiumis neeru- või raske maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad (vt lõik 5.2). Ettevaatlik tuleb olla lõppstaadiumis neerupuudulikkusega või raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral. Nende patsientide puhul tuleb deferiprooniga ravi vältel jälgida neerude ja maksa funktsiooni. Seerumialaniinamiootransferaasi (ALAT) aktiivsuse püsiva suurenemise korral tuleb kaaluda deferiprooniga ravi katkestamist.

Talasseemiat põdevatel patsientidel on leitud seos maksafibroosi ja ülemäärase vereseerumi rauasisalduse ja/või C-hepatiidi vahel. Seetõttu tuleb C-hepatiiti põdevate patsientide puhul eriti hoolikalt jälgida, et raua kelaatide moodustumine oleks optimaalne. Nendel patsientidel on soovitatav ka maksa histoloogilist leidu hoolikalt jälgida.

#### Uriini värvuse muutus

Patsiente tuleb informeerida, et seoses raud-deferiproon-komplekside eritumisega võib uriin omandada punakaspruuni värvuse.

#### Neuroloogilised häired

Neuroloogilisi häireid on täheldatud lastel, kellele mitme aasta jooksul määrati üle 2,5 korra maksimaalset soovitatavat annust ületav annus, aga ka deferiprooni standardannuste puhul. Annuse määramisel tuleb meeles pidada, et 100 mg/kg/päevas ületavate annuste kasutamine ei ole soovitatav. Deferiprooni kasutamine tuleb neuroloogiliste häirete ilmnemisel lõpetada (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

#### Samaaegne kasutamine teiste rauda kelaativate ainetega

Kombinatsioonravi määramisel tuleb teha otsus ainult konkreetse patsiendi osas. Ravivastust tuleb hinnata perioodiliselt ning kõrvalnähtude ilmnemisel neid tähelepanelikult jälgida. Surmajuhtumitest ja eluohtlikest olukordadest (mille on põhjustanud agranulotsütoos) on teatatud deferiprooni ja deferoksamiini kombineeritud ravi puhul. Kombineeritud ravi deferoksamiiniga ei ole soovitatav juhul, kui monoterapia ükskõik kumma kelaativa ainega on piisav või kui vereseerumi ferritiini sisaldus väheneb alla 500 µg/l. Ferriproxi ja deferasiroksi kombineeritud kasutamise kohta on piiratud andmed ning nimetatud kombinatsiooni kaalumise puhul tuleb seda teha ettevaatusega.

#### Abiained

Ferriproxi suukaudne lahus sisaldab värvainet päikseloojangukollane (E110), mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Kuna deferiprooni kasutamisest põhjustatud neutroopenia mehhanism ei ole teada, ei tohi patsiendid kasutada neutroopeeniaga seostatavaid ravimeid või ravimeid, mis võivad põhjustada agranulotsütoosi (vt lõik 4.3).

Kuna ravim seob metallide katioone, esineb potentsiaalne interaktsioonide võimalus deferiprooni ning kolmevalentseid katioone sisaldavate ravimite nagu alumiiniumil baseeruvate antatsiidide üheaegsel kasutamisel. Seetõttu ei ole soovitatav manustada samaaegselt alumiiniumil põhinevaid antatsiide ning deferiprooni.

Deferiprooni ja vitamiin C samaaegse kasutamise ohutust ei ole uuritud. Tuginedes teatatud võimalikule ebasoodsale interaktsioonile deferoksamiini ja vitamiin C vahel, on soovitatav olla ettevaatlik deferiprooni ja vitamiin C-d koos kasutades.

## **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

### Rasedus

Piisavad andmed deferiprooni kasutamise kohta rasedatel naistel puuduvad. Loomkatsed on näidanud toksilist toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Potentsiaalne risk inimesele on teadmata.

Viljakas eas naistel soovitatakse ravimi klastogeensete ja teratogeensete omaduste tõttu rasedust vältida. Naistele tuleb soovitada rasestumisvastaste meetmete kasutamist ja lõpetada kohe deferiprooni tarvitamine, kui nad rasestuvad või plaanivad rasestuda (vt lõik 4.3).

### Imetamine

Ei ole teada, kas deferiproon eritub inimese rinnapiima. Pre- ja postnataalseid reproduktiivseid uuringuid loomadel ei ole läbi viidud. Imetavad emad ei tohi deferiprooni kasutada. Kui ravi on vältimatu, tuleb imetamine lõpetada (vt lõik 4.3).

### Fertiilsus

Loomkatsetel ei tuvastatud mõjusid fertiilsusele ega varasele lootearengule (vt lõik 5.3).

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Pole asjakohane.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Deferiprooniravi kliinilistes uuringutes olid kõige levinumateks kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ning kromatuuria, mida täheldati rohkem kui 10% patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, millest teatati deferiprooniravi kliinilistes uuringutes, oli agranulotsütoos, mida määratleti neutrofiilide absoluutarvuna alla  $0,5 \times 10^9/l$  ja mida esines u 1% patsientidest. Vähemtõsisemaid neutropeenajuhte täheldati u 5% patsientidest.

### Kõrvaltoimete tabel

Kõrvaltoimete sagedused: Väga sage ( $\geq 1/10$ ), Sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>ORGANSÜSTEEMI KLASS</b>	<b>VÄGA SAGE (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>SAGE (<math>\geq 1/100</math> KUNI <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>SAGEDUS TEADMATA</b>
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia Agranulotsütoos	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired		Suurenenud söögiisu	
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhuvalu Oksendamine	Diarröa	
Naha ja nahaaluskoehäired			Lööve Ürtikaaria
Lihaskahjustused		Artralgia	
Neerude ja kuseteede häired	Uriini värvuse muutus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	
Uuringud		Maksaensüümide väärtus tõusnud	

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ilmnenud tõsisem negatiivne deferiprooni kõrvaltoime on agranulotsütoos (neutrofiile  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), mille esinemissagedus on 1,1% (0,6 juhtu 100 ravitud patsiendi kohta aastas (vt lõik 4.4). Neutropeenia kergemate, leukopeeniana klassifitseeritud juhtude (neutrofiile  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) oli 4,9% (2,5 juhtu 100 patsiendi kohta aastas). Seejuures tuleb silmas pidada, et talasseemiat põdevatel patsientidel (eriti hüpersplenismi esinemisel) esineb ka ilma ravita sagedamini neutropeeniat.

Patsientidel, keda ravitakse deferiprooniga, on täheldatud kõhulahtisust, mis on enamasti nõrgakujuline ning möödub kiiresti. Gastrointestinaalsed kõrvalnähud esinevad sagedamini deferiproonravi alguses ja taanduvad enamusel patsientidest mõne nädala jooksul ravi katkestamata. Mõnedel patsientidel võib kõrvalnähtude tõttu osutada vajalikuks ravimannuse vähendamine ja seejärel uuesti järk-järguline suurendamine esialgse annuseni. Deferiprooniga ravitud patsientidel on esinenud ka artropaatiad, mis varieerusid kergekujulisest valust ühes või mitmes liigeses kuni raskekujulise artriidini. Kergekujulised artropaatiad mööduvad tavaliselt iseeneslikult.

Mõnedel deferiprooni manustavatel patsientidel täheldati maksaensüümide suurenenud sisaldust vereseerumis. Enamusel nendest patsientidest oli nimetatud tõus asümptomaatiline ja transitoorne. Ensüümide väärtused langesid ravieelsele tasemele ilma ravi katkestamata ja deferiprooni annust vähendamiseta (vt lõik 4.4).

Mõnedel patsientidel esines maksafibroosi progresseerumine, mis oli seotud suurenenud raua ülekoormuse või C-hepatiidiga.

Üksikutel patsientidel on deferiproonraviga seostatud plasma tsingisisalduse langust. Tsingisisaldus normaliseerus suukaudse tsingi lisamisega raviskeemi.

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle 2,5 korra soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks tserebellaarsed

sümptomid, diploopia, lateraalne nüstagm, psühhomotoorne pidurdus, käeliigutused ja aksiaalne hüpotoonia). Turuletulekujärgselt on deferiprooni standardannust saanud lastel teatatud hüpotoonia, ebastabiilsuse, kõndimisvõimetuse ja jäsemete piiratud liikuvusega hüpertoonია juhtudest. Pärast deferiprooni manustamise katkestamist need sümptomid järk-järgult vähenesid (vt lõigud 4.4 ja 4.9).

Kombinatsioonravi (deferiproon koos deferoksamiiniga) ohutusprofiil, mida tuvastati kliinilistes uuringutes, turuletulekujärgselt või avaldatud kirjanduses, on kooskõlas monoterapiaga iseloomuliku ohutusprofiiliga.

Andmed kliiniliste uuringute ohutusosalastest andmebaasidest (1343 patsiendiaastat kogetud Ferriproxi monoterapiat ja 244 patsiendiaastat kogetud Ferriproxi ja deferoksamiini ravi) näitasid statistiliselt olulisi ( $p < 0,05$ ) erinevusi kõrvalnähtude esinemise osas tuginedes organsüsteemi klassile jaotistes "Südame häired", "Lihaskoe ja sidekoe kahjustused" ning "Neerude ja kuseteede häired". Esinemine oli harvem jaotistes "Lihaskoe ja sidekoe kahjustused" ning "Neerude ja kuseteede häired" kombinatsioonravi puhul võrreldes monoterapiaga, samal ajal, kui jaotises "Südamehäired" oli esinemine sagedam kombinatsioonravi puhul võrreldes monoterapiaga. Kombinatsioonravi ajal monoterapiast suurem "Südamehäirete" esinemise sagedus oli võimalik tulenevalt kõrgemast eelnevalt esinenud südamehäiretest kombinatsioonravi saanud patsientidel. Õigustatud on kombinatsioonravi saavate patsientide tähelepanelik jälgimine, kui neil esineb südamehäireid (vt jaotis 4.4).

Kõrvalnähtude esinemine kombinatsioonravi saanud 18 lapsel ja 97 täiskasvanul ei erinenud oluliselt nimetatud kahes vanusegrupis, väljaarvatud artropaatia (11,1% lastel vs. mitte ühtegi täiskasvanutel,  $p = 0,02$ ). Reaktsioonimäära hindamisel 100 patsiendiaasta kogetud ravi kohta näitasid, et ainult kõhulahtisus oli oluliselt suurem laste puhul (11,1) võrreldes täiskasvanutega (2,0;  $p = 0,01$ ).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamise juhtudest ei ole teatatud. Siiski on lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle 2,5 korra soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks tserebellaarsed sümptomid, diploopia, lateraalne nüstagm, psühhomotoorne pidurdus, käeliigutused ja aksiaalne hüpotoonia). Neuroloogilised häired taandusid järk-järgult pärast deferiproonravi lõpetamist.

Üleannustamise korral on tarvis patsienti hoolikalt jälgida.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Rauda kelaativad ained, ATC-kood: V03AC02.

#### Toimemehhanism

Toimeaineks on deferiproon (3-hüdroksü-1,2-dimetüülpiridiin-4-üks), bidentaadne ligand, mis seostub rauaga molaarsuhtes 3:1.

#### Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et Ferriprox soodustab efektiivselt raua ekskretsiooni ning väldib annuses 25 mg/kg 3 korda ööpäevas raua akumulatsiooni. Seda on hinnatud seerumi ferritiini alusel transfusioon-sõltuvatel talasseemiapatsientidel. Avaldatud andmed raua tasakaalu käsitlevatest uurimustest raske talasseemiaga patsientidel näitavad, et Ferriproxi ja deferoksamiini samaaegne ravi

(mõlema kelaativa aine samaaegne manustamine samal päeval, kas samaaegselt või järjestikusest, nt Ferriprox päeval ajal ning deferoksamiin öösel), aitab kaasa suuremale raua väljutamisele kui kummagi ravimi kasutamine eraldi. Uurimustes kasutatud Ferriprox'i annused olid vahemikus 50 kuni 100 mg/kg/päevas ning deferoksamiini annused vahemikus 40 to 60 mg/kg/päevas. Kuid rauakelaatide moodustumine ei pruugi vältida rauast tingitud organkahjustusi.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Uuringud LA16-0102, LA-01 ja LA08-9701 võrdlesid Ferriproxi ja deferoksamiini tõhusust vereülekannete vajadusega talasseemiapatsientide vereseerumi ferritiinisalduse juhtimisel. Ferriprox ja deferoksamiin aitasid võrdselt soodustada organismi rauakoormuse stabiliseerimist või vähendamist, hoolimata neile patsientidele vereülekannetega pidevalt manustatavast rauakogusest (kahe ravigrupi vahel puudus regressioonianalüüsi põhjal erinevus vereseerumi negatiivse ferritiinitrendiga patsientide osakaalus;  $p > 0,05$ ).

Müokardi rauakoormuse kvantifitseerimisel kasutati ka magnetresonants-pildidiagnostika (MRI) meetodit T2\*. Raua ülekoormus põhjustab kontsentratsioonist olenevalt MRI T2\* signaalikadu, seega vähendab müokardi suurenenud rauakoormus MRI T2\* väärtusi. Müokardi MRI T2\* väärtused, mis jäävad alla 20 ms, näitavad raua ülekoormust südames. MRI T2\* väärtuste suurenemine ravi käigus näitab, et südame rauakoormus väheneb. Dokumenteeritud on positiivne korrelatsioon MRI T2\* väärtuste ning südame funktsiooni vahel (mõõdetuna vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF-i) järgi).

Uuring LA16-0102 võrdles Ferriproxi ja deferoksamiini tõhusust südame raua ülekoormuse vähendamisel ning südame funktsiooni parandamisel (mõõdetuna LVEF-i järgi) vereülekannete vajadusega talasseemiapatsientidel. Kuuskümmend üks varem deferoksamiiniravi saanud südame raua ülekoormusega patsienti randomiseeriti, et jätkata kas deferoksamiiniga (keskmine doos 43 mg/kg/päevas; N=31) või hakata võtma Ferriproxi (keskmine doos 92 mg/kg/päevas; N=29). Uuringu 12-kuulise kestuse ajal vähendas Ferriprox südame raua ülekoormust paremini kui deferoksamiin. Südame T2\* väärtused tõusid Ferriproxiga ravitud patsientidel enam kui 3 ms, võrrelduna umbes 1 ms muutusega deferoksamiiniga ravitud patsientidel. Samas oli LVEF algväärtusest Ferriproxi grupis tõusnud  $3,07 \pm 3,58$  absoluutühiku (%) võrra ning deferoksamiini grupis  $0,32 \pm 3,38$  absoluutühiku (%) võrra (erinevus gruppide vahel;  $p=0,003$ ).

Uuring LA12-9907 võrdles elulemust, südamehaiguste esinevust ning südamehaiguste progresseeruvust 129 raskekujulise talasseemiaga patsiendil, keda oli ravitud vähemalt 4 aasta vältel Ferriproxi (N=54) või deferoksamiiniga (N=75). Kardialseid tulemusnäitajaid hinnati ehk kardioogrammi, elektrokardiogrammi, New Yorgi Südameliidu klassifikatsiooni ning südamehaigusest põhjustatud surmajuhtumite põhjal. Esimesel hindamisel ei esinenud märkimisväärseid erinevusi südame väärtalitlusega patsientide protsentides (13% Ferriproxi puhul, 16% deferoksamiini puhul). Esimesel hindamisel tuvastatud südame väärtalitlusega patsientidel ei esinenud nelja deferoksamiiniga ravitud patsiendi kohta (33%) mitte ühelgi deferiprooniga ravitud patsiendil südame seisukorra halvenemist ( $p=0,245$ ). Äsja diagnoositud südame väärtalitlust esines 13 (20,6) deferoksamiiniga ravitud patsiendil ning 2 (4,3%) Ferriproxiga ravitud patsiendil, kes olid esimesel hindamisel olnud südamehaigusest (p=0,013). Kokkuvõttes tuvastati südame väärtalitluse halvenemist esimese ja viimase hindamise vahelisel perioodil Ferriproxiga ravitud patsientidel vähem kui deferoksamiiniga ravitud patsientidel (4% võrrelduna 20% m  $p=0,007$ ).

Avaldatud kirjanduses esitatud andmed toetavad Apotexi uuringute tulemusi, näidates Ferriproxiga ravitud patsientidel vähem südamehaigusi ja/või suurenenud elulemust, võrrelduna deferoksamiiniga ravitud patsientidega.

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus hinnati Ferriprox'i ja deferoksamiini samaaegse ravi tulemusi raske talasseemiaga patsientidel, kes varemalt said standardset kelaativat monoterapiat subkutaanse deferoksamiiniga ning kellel esines nõrk kuni keskmine südame hemokromatoos (südamelihaste T2\* alates 8 kuni 20 ms). Peale randomiseerimist said 32 patsienti deferoksamiini (34,9 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas) ja Ferriprox'i (75 mg/kg/päevas) ning 33 patsienti said deferoksamiini monoravi (43,4 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas). Peale ühte aastat

uuringu käigus korraldatud ravi olid samaaegset kelaativat ravi saanud patsientidel tunduvalt suurem vereseerumi ferritiini vähenemine (1574 µg/l-lt 598 µg/l-ni samaaegse ravi korral vs. 1379 µg/l-lt 1146 µg/l-ni deferoksamiini monoterapia korral,  $p < 0,001$ ), oluliselt suurem südamelihase raua ülekoormuse vähenemine, mida tuvastati MRI T2\* suurenemise kaudu (11,7 ms kuni 17,7 ms samaaegse ravi korral vs. 12,4 ms-lt 15,7 ms-ni deferoksamiini monoterapia korral,  $p = 0,02$ ) ja oluliselt suurem maksa rauakontsentratsiooni vähenemine, mida samuti tuvastati MRI T2\* suurenemise kaudu (4,9 ms-lt 10,7 ms-ni samaaegse ravi korral vs. 4,2 ms-lt 5 ms-ni deferoksamiini monoterapia korral,  $p < 0,001$ ).

Uuring LA37-1111 korraldati eesmärgiga hinnata deferiprooni ühekordse terapeutilise ravidoosi (33 mg/kg) ja terapeutilisest doosist suurema annuse (50 mg/kg) mõju südame QT intervalli pikkusele tervetel uuringus osalejatel. Ravidoosi ja platseebo LS keskmiste maksimaalne erinevus oli 3,01 ms (95% ühepoolne UCL: 5,01 ms) ning terapeutilisest doosist suurema annuse ja platseebo LS keskmiste maksimaalne erinevus oli 5,23 ms (95% ühepoolne UCL: 7,19 ms). Leiti, et Feriprox ei pikenda märkimisväärselt QT intervalli.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### Absorptsioon

Deferiproon absorbeerub kiiresti seedetrakti ülaosast. Ravimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub tühja kõhu korral 45 - 60 minutit pärast ühekordse annuse manustamist. Pärast sööki manustamisel võib see pikeneda kuni 2 tunnini.

Ravimi manustamisel annuses 25 mg/kg esines täiskõhuga patsientidel võrreldes patsientidega, kes ei olnud eelnevalt söönud, madalam ravimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (vastavalt 85 ja 126 µmol/l); kuigi koos toiduga manustamisel ravimi imendumine koguseliselt ei vähenenud.

### Metabolism

Deferiproon metaboliseerub enamjaolt glükuroniidkonjugaatideks. Sellel metaboliidil rauasidumisvõime puudub, sest deferiprooni 3-hüdroksügrupp on inaktiveeritud. Glükuroniiidi maksimaalne kontsentratsioon seerumis saabub 2 - 3 tundi pärast deferiprooni manustamist.

### Eliminatsioon

Inimestel elimineerub deferiproon peamiselt neerude kaudu. 75 - 90% manustatud annusest eritub uriiniga esimese 24 tunni jooksul vaba deferiprooni, glükuroniidmetaboliitide ja raud-deferiproon-kompleksidena. Väljaheitega erituv kogus on varieeruv. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on enamikul patsientidest 2 - 3 tundi.

### Neerukahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata neerufunktsiooni kahjustuse mõju Feriproxi ühekordse 33 mg/kg suukaudse annuse ohutusele, taluvusele ja farmakokineetikale. Inimesed liigitati nelja rühma, mis põhinesid hinnangulisel glomerulaarfiltratsiooni kiirusel (eGFR): tervetel vabatahtlikel (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), kerge neerukahjustusega (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja raske neerukahjustus (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-O-glükuroniiidi süsteemne ekspositsioon hinnati PK parameetrite C<sub>max</sub> ja AUC alusel.

Sõltumata neerukahjustuse astmest eritus enamik Feriproxi annusest uriiniga esimese 24 tunni jooksul deferiprooni 3-O-glükuroniidina. Deferiprooni süsteemse ekspositsiooni korral neerukahjustuse olulist toimet ei täheldatud. Inaktiivse 3-O-glükuroniiidi süsteemne ekspositsioon suurenes eGFR vähenemisega. Selle uuringu tulemuste põhjal ei ole neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel vaja Feriproxi annustamisskeemi korrigeerida. Feriproxi ohutus ja farmakokineetika lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole teada.

## Maksakahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata maksafunktsiooni kahjustuse mõju Ferriproxi ühekordse 33 mg / kg suukaudse annuse ohutusele, taluvusele ja farmakokineetikale. Patsiendid jagati kolme rühma vastavalt Child-Pugh klassifikatsiooni skoorile: terved vabatahtlikud, kerge maksakahjustus (klass A: 5...6 punkti) ja mõõdukas maksakahjustus (klass B: 7...9 punkti). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-*O*-glükuroniidi süsteemne ekspositsioon hinnati PK parameetrite  $C_{max}$  ja AUC alusel. Deferiprooni AUC-d ei erinenud ravigruppide lõikes, kuid  $C_{max}$  vähenes kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel 20% -ga võrreldes tervete vabatahtlikega. Deferiproon-3-*O*-glükuroniidi AUC vähenes kergelt ja mõõdukalt kahjustatud patsientidel 10% ja  $C_{max}$  20% võrra võrreldes tervete vabatahtlikega. Ägeda maksa- ja neerukahjustuse tõsist kõrvaltoimet täheldati mõõduka maksakahjustusega patsientidel. Selle uuringu tulemuste põhjal ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel Ferriproxi annustamisskeemi kohandamine vajalik.

Raske maksakahjustuse mõju deferiprooni ja deferiprooni 3-*O*-glükuroniidi farmakokineetikale ei ole hinnatud. Ferriproxi ohutus ja farmakokineetika raske maksakahjustusega patsientidel ei ole teada.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Mittekliinilisi uuringuid on läbi viidud hiirte, rottide, küülikute, koerte ja ahvidega.

Põhiliselt leiti raua ülekoormuseta loomadel ravimannuse juures 100 mg/kg /ööpäevas ja rohkem muutusi veres (luuüdi hüpotsellulaarsus ning WBC, RBC ja/või trombotsüütide arvu langus perifeerses veres).

Raua ülekoormuseta loomadel täheldati tüümuse, lümfoidkoe ja testiste atroofiat ning neerupealiste hüpertroofiat ravimannuse juures 100 mg/kg/ööpäevas või rohkem

Deferiprooniga ei ole kartsinogeensuse suhtes loomkatseid läbi viidud. Deferiprooni potentsiaalset genotoksilisust hinnati in vitro ja in vivo testide põhjal. Deferiproon ei osutunud otseselt mutageenseks, kuid ilmnisid selle klastogeensed omadused in vitro katsetes ja in vivo loomadel

Deferiproon osutus teratogeenseks ja embrüotoksiliseks raua ülekoormuseta tiinetel rottidel ja küülikutel juba annuses 25 mg/kg/ööpäevas. Raua ülekoormuseta isastel ja emastel rottidel, kellele manustati deferiprooni oraalsetel teel annustena kuni 75 mg/kg kaks korda päevas 28 päeva jooksul (isased (või 2 nädala jooksul (emased) enne paaritumist ja kuni surmamiseni (isased) või varase tiinuse ajal (emased), ei täheldatud mingeid mõjusid fertiilsusele ega varasele lootearengule. Emaste puhul oli toime innatsüklile, mistõttu pikenes aeg kinnitatud viljastumiseni kõikide testitud annuste puhul.

Pre- ja postnataalseid reproduktiivseid uuringuid loomadel tehtud ei ole.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Puhastatud vesi  
Hüdroksüetüütselluloos  
Glütserool (E422)  
Kontsentreeritud vesinikkloriidhape, pH reguleerimiseks  
Kunstlik kirsimaitse  
Piparmündiõli  
Päikseloojangukollane värvaine (E110)  
Sukraloos (E955)

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast esmast avamist kasutada 35 päeva jooksul .

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Säilitada originaalpakendis, et kaitsta toodet valguse eest.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Merevaiguvärvi polüetüleenereftalaadist (PET) pudelid, millel on (polüpropüleenist) lapsekindel sulgur ja (polüpropüleenist) gradeeritud mõõtelusikas.

Igas pakis on üks 250 ml või 500 ml suukaudse lahuse pudel.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Apotex Europe B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Holland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 25. august 1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. august 2009

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne informatsioon selle ravimi kohta on kättesaadav Euroopa Raviameti kodulehel

<http://www.ema.europa.eu>



## **LISA II**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt lisa I: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riski juhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

- **Riski minimeerimise lisameetmed**

Riski juhtimiskava peaks sisaldama igas pakis olevat patsiendi/hooldaja meelespead, mille tekst sisaldub infolehes.

**LISA III**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**100 TABLETTI SISALDAV PUDEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
deferiproon

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 500 mg deferiprooni.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

100 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/108/001

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ferriprox 500 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**250 ML VÕI 500 ML PUDELITESSE**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ferriprox 100 mg/ml suukaudne lahusdeferiproon  
deferiproon

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks milliliiter suukaudset lahust sisaldab 100 mg deferiprooni (25 g deferiprooni 250 ml-s).  
Üks milliliiter suukaudset lahust sisaldab 100 mg deferiprooni (50 g deferiprooni 500 ml-s).

**3. ABIAINED**

Sisaldab värvainet päikseloojangukollane (E110); täpsemalt vt ravimi infolehte.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

250 ml suukaudne lahus  
500 ml suukaudne lahus

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 35 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Säilitada originaalpakendis, et kaitsta toodet valguse eest.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

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

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ferriprox 100 mg/ml

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöotkood**

Lisatud on 2D-vöotkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:



**VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**50 TABLETTI SISALDAV PUDEL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid  
deferiproon

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks tablett sisaldab 1000 mg deferiprooni.

**3. ABIAINED**

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

50 õhukese polümeerikattega tabletti

**5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE**

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 50 päeva jooksul.

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. VAJADUSEL ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMI VÕI  
JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT RAVIMPREPARAADILE  
ESITATUD NÕUETELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)**

EU/1/99/108/004

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

Retseptiravim.

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. INFORMATSIOON BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ferriprox 1000 mg

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PAKENDI INFOLEHT**

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tablett deferiproon

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Käesolevale infolehele on lisatud patsiendi/hooldaja jaoks meelespea-kaart. Kaart tuleks eemaldada, täita, seda tuleks lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ferriprox'i võtmist
3. Kuidas Ferriprox'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ferriprox'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse

Ferriprox sisaldab toimeainena deferiprooni. Ferriprox on raua kelaatija, ravim, mis eemaldab kehast liigse raua.

Ferriproxi kasutatakse raua ülekoormuse raviks, mille on põhjustanud sagedased vereülekanded raske talasseemiaga patsientidel, kui praegune kelaativ ravi on vastunäidustatud või ebapiisav.

#### 2. Mida on vaja teada enne Ferriprox'i võtmist

##### Ärge võtke Ferriprox'i

- kui olete deferiprooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on esinenud korduvaid neutropeenia (vere valgeliblede (neutrofiilide) vähenenud arv) episoode;
- kui teil on esinenud agranulotsütoosi (väga väike vere valgeliblede (neutrofiilide) arv);
- kui te võtate ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad neutropeeniat või agranulotsütoosi (vt lõik „Muud ravimid ja Ferriprox“);
- kui olete rase või imetate last.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- kõige raskem kõrvaltoime, mis võib tekkida Ferriproxi võtmise ajal, on (väga vere valgeliblede (neutrofiilide) väike arv. See seisund, mida tuntakse raske neutropeenia või agranulotsütoosina, on esinenud umbes 1–2 inimesel 100-st, kes on võtnud kliiniliste uuringute ajal Ferriproxi. Et vere valgeliblel aitavad võidelda nakkusega, võib neutrofiilide väike arv tekitada tõsist ja potentsiaalselt eluohtlikku nakkuse tekkriski. Neutropeenia jälgimiseks palub arst teil korrapäraselt anda vereproovi (vere valgeliblede arvu kontrollimiseks), võib-olla isegi iga nädal, kuni teid ravitakse Ferriproxiga. On väga tähtis, et käite kõigil visiitidel. Palun vaadake selle teabelehega kaasas olevat patsiendi/hooldaja kaarti. Teatage kohe oma arstile kõigist nakkuse sümptomitest, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

- Kui te olete HIV-positiivne või kui teie maksafunktsioon on tõsiselt kahjustatud, võib arst soovitada täiendavaid teste.

Teie raviarst määrab teile analüüse ka organismi rauasisalduse jälgimiseks. Lisaks võib ta paluda Teil käia maksabiopsias.

### **Muud ravimid ja Ferriprox**

Ärge võtke ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad neutropeeniat või agranulotsütoosi (vt lõik „Ärge võtke Ferriproxi“). Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Ärge võtke alumiiniumipõhiseid antatsiide samaaegselt Ferriproxi võtmisega.

Enne C-vitamiini võtmist koos Ferriproxiga pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või soovite rasestuda. See ravim võib teie lapsele põhjustada raskeid kahjustusi. Ferriproxi võtmise ajal tuleb kasutada efektiivseid kontratseptsioonimeetodeid. Parima meetodi leidmiseks pidage nõu arstiga. Kui te rasestute Ferriproxi ravi ajal, lõpetage ravimi võtmine koheselt ja informeerige sellest oma arsti.

Ärge kasutage Ferriproxi rinnaga toitmise ajal. Palun juhtige patsiendi/hooldaja tähelepanu infolehele lisatud meelepea-kaardile.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pole asjakohane.

## **3. Kuidas Ferriproxi võtta**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teile vajalik Ferriproxi annus sõltub teie kehakaalust. Ravimi tavaline ühekordne annus on 25 mg/kg kehakaalu kohta. Tavaliselt manustatakse Ferriproxi 3 korda päevas. Ravimi ööpäevane koguanus on 75 mg/kg kehakaalu kohta. Ööpäevane annus ei tohi ületada 100 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke esimene annus hommikul, teine annus keskpäeval ja kolmas õhtul. Ferriproxi võib võtta koos toiduga või ilma; Ferriproxi võtmine võib teil paremini meele püsida, kui võtate ravimit söögiaegadel.

### **Kui võtate Ferriproxi rohkem kui ette nähtud**

Ferriproxi kasutamisel ei ole teatatud akuutse üleannustamise juhtumitest. Kui te olete kogemata manustanud soovitatavast annusest suurema annuse, pöörduge arsti poole.

### **Kui te unustate Ferriproxi võtta**

Ferriprox toimib kõige efektiivsemalt siis, kui te ei unusta ühtegi annust võtmata. Kui olete unustanud ühe annuse võtmata, võtke see sisse niipea, kui see teile meenub, ning edaspidi tarvitage ravimit vastavalt tavapärasele skeemile. Kui jätsite vahele rohkem kui ühe manustamiskorra, ärge võtke sisse suuremat kogust, et kompenseerida võtmata unustatud annuseid, vaid jätkake ravimi võtmist vastavalt tavapärasele skeemile. Ärge muutke ravimi annust oma raviarstiga konsulteerimata.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemaks Ferriproxi kõrvaltoimeks on vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu kahanemine väga madalale tasemele. See seisund, defineeritud kui raske neutroopenia või agranulotsütoos, on esinenud kliinilistes katsetes ühel kuni kahel sajast Ferriproxi tarvitanud patsiendist. Vere valgeliblede madalat

taset võib seostada tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku infektsiooniga. Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekivad infektsioonile omased sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhuvalu,
- iiveldus,
- oksendamine,
- uriini punakas/pruun värvus.

Iivelduse või oksendamise puhul võib abiks olla Ferriproxi tarvitamine koos toiduga. Uriini värvuse muutus on väga levinud kõrvaltoime ning see ei ole ohtlik.

**Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vere valgeliblede väike arv (agranulotsütoos ja neutropeenia),
- peavalu,
- kõhulahtisus,
- maksaensüümide taseme tõus,
- väsimus,
- söögiisu suurenemine.

**Teadmata** (sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete põhjal hinnata):

- allergilised reaktsioonid, sealhulgas nahalööve ja nõgestõbi.

Liigeste valu ja paistetuse juhtumid on ulatunud kergest valust ühes või mitmes liigeses kuni tõsise töövõimetuseni. Enamikel juhtudel kadus patsientidel valu Ferriproxi tarvitamise jätkamisel.

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle kahe korra soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmbumine, liigutuskoordinatsiooni probleemid) ning ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast Ferriproxi katkestamist lastel need sümptomid kadusid.

**Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Ferriproxi säilitada**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Ferriproxi sisaldab**

Toimeaine on deferiproon. Iga 500 mg tablett sisaldab 500 mg deferiprooni.

Teised koostisosad on: *Tableti sisu*: Mikrokristalne tselluloos, Magneesiumstearaat, Kolloidne ränidioksiid. *Tableti kate*: Hüpromelloos, Makrogool, Titaandioksiid.

### **Kuidas Ferriprox välja näeb ja pakendi sisu**

Ferriprox'i 500 mg tabletid on valged või peaaegu valged, kapslikujulised, kaetud kilega. Tableti ühel küljel on sissepressitud tähis "APO" "500". Tableti teine külg on sile. Tabletid on sälgustatud ja neid saab poolitada. Ferriprox on pakendatud purkidesse, milles on 100 tabletti.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja: Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland

Tootja: Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

Chiesi Bulgaria Ltd.  
Тел.: +359 29236524

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 2880 6119

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Infoleht on viimati uuendatud .**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854



**Pakendi infoleht: teave kasutajale**  
**Ferriprox 100 mg/ml suukaudne lahus**  
deferiproon

**Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Käesolevale infolehele on lisatud patsiendi/hooldaja jaoks meelespea-kaart. Kaart tuleks eemaldada, täita, seda tuleks lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ferriprox'i võtmist
3. Kuidas Ferriprox'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ferriprox'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

**1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse**

Ferriprox sisaldab toimeainena deferiprooni. Ferriprox on raua kelaatija, ravim, mis eemaldab kehast liigse raua.

Ferriproxi kasutakse raua ülekoormuse raviks, mille on põhjustanud sagedased vereülekanded raske talasseemiaga patsientidel, kui kasutatav kelaativ ravi on vastunäidustatud või ebapiisav.

**2. Mida on vaja teada enne Ferriprox'i võtmist**

**Ärge võtke Ferriprox'i**

- kui olete deferiprooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on esinenud korduvaid neutropeeniat (vere valgeliblede (neutrofiilide) vähenenud arv) episoode;
- kui teil on esinenud agranulotsütoosi (väga väike vere valgeliblede (neutrofiilide) arv);
- kui te võtate ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad neutropeeniat või agranulotsütoosi (vt lõik „Muud ravimid ja Ferriprox“);
- kui olete rase või imetate last.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

- kõige raskem kõrvaltoime, mis võib tekkida Ferriproxi võtmise ajal, on (väga vere valgeliblede (neutrofiilide) väike arv. See seisund, mida tuntakse raske neutropeeniat või agranulotsütoosina, on esinenud umbes 1–2 inimesel 100-st, kes on võtnud kliiniliste uuringute ajal Ferriproxi. Et vere valgeliblel aitavad võidelda nakkusega, võib neutrofiilide väike arv tekitada tõsist ja potentsiaalselt eluohtlikku nakkuse tekkimise riski. Neutropeeniat jälgimiseks palub arst teil korrapäraselt anda vereproovi (vere valgeliblede arvu kontrollimiseks), võib-olla isegi iga nädal, kuni teid ravitakse Ferriproxiga. On väga tähtis, et käite kõigil visiitidel. Palun vaadake selle teabelehega kaasas olevat patsiendi/hooldaja kaarti. Teatage kohe oma arstile kõigist nakkuse sümptomitest, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.
- Kui te olete HIV-positiivne või kui teie maksafunktsioon on tõsiselt kahjustatud, võib arst soovitada täiendavaid teste.

Teie raviarst määrab teile analüüsi ka organismi rauasisalduse jälgimiseks. Lisaks võib ta paluda Teil käia maksabiopsias.

### **Muud ravimid ja Ferriprox**

Ärge võtke ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad neutropeeniat või agranulotsütoosi (vt lõik „Ärge võtke Ferriproxi“). Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Ärge võtke alumiiniumipõhiseid antatsiide samaaegselt Ferriproxi võtmisega.

Enne C-vitamiini võtmist koos Ferriproxiga pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või soovite rasestuda. See ravim võib teie lapsele põhjustada raskeid kahjustusi. Ferriproxi võtmise ajal tuleb kasutada efektiivseid kontratseptsioonimeetodeid. Parima meetodi leidmiseks pidage nõu arstiga. Kui te rasestute Ferriproxi ravi ajal, lõpetage ravimi võtmine koheselt ja informeerige sellest oma arsti.

Ärge kasutage Ferriproxi rinnaga toitmise ajal. Palun juhtige patsiendi/hooldaja tähelepanu infolehele lisatud meelepea-kaardile.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pole asjakohane.

### **Ferriproxi suukaudne lahus sisaldab värvainet päikseloojangukollane (E110)**

Päikseloojangukollane (E110) on värvaine, mis võib põhjustada allergilisi reaktsioone.

## **3. Kuidas võtta Ferriproxi**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teile vajalik Ferriproxi annus sõltub teie kehakaalust. Ravimi tavaline ühekordne annus on 25 mg/kg kehakaalu kohta. Tavaliselt manustatakse Ferriproxi 3 korda päevas. Ravimi ööpäevane koguanus on 75 mg/ kg kehakaalu kohta. Ööpäevane annus ei tohi ületada 100 mg/ kg kehakaalu kohta. Arsti määratud koguse mõõtmiseks kasutage mõõtelusikat. Võtke esimene annus hommikul, teine annus keskpäeval ja kolmas õhtul. Ferriproxi võib võtta koos toiduga või ilma; Ferriproxi võtmine võib teil paremini meeles püsida, kui võtate ravimit söögiaegadel.

### **Kui võtate Ferriproxi rohkem kui ette nähtud**

Ferriproxi kasutamisel ei ole teatatud akuutse üleannustamise juhtumitest. Kui te olete kogemata manustanud soovitatavast annusest suurema annuse, pöörduge arsti poole.

### **Kui te unustate Ferriproxi võtta**

Ferriprox toimib kõige efektiivsemalt siis, kui te ei unusta ühtegi annust võtmata. Kui olete unustanud ühe annuse võtmata, võtke see sisse niipea, kui see teile meenub, ning edaspidi tarvitage ravimit vastavalt tavapärasele skeemile. Kui jätsite vahele rohkem kui ühe manustamiskorra, ärge võtke sisse suuremat kogust, et kompenseerida võtmata unustatud annuseid, vaid jätkake ravimi võtmist vastavalt tavapärasele skeemile. Ärge muutke ravimi annust oma raviarstiga konsulteerimata.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemaks Ferriproxi kõrvaltoimeks on vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu kahanemine väga madalale tasemele. See seisund, defineeritud kui raske neutropeenia või agranulotsütoos, on esinenud

kliinilistes katsetes ühel kuni kahel sajast Ferriproxi tarvitanud patsiendist. Vere valgeliblede madalat taset võib seostada tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku infektsiooniga. Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekivad infektsioonile omased sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhuvalu,
- iiveldus,
- oksendamine,
- uriini punakas/pruun värvus.

Iivelduse või oksendamise puhul võib abiks olla Ferriproxi tarvitamine koos toiduga. Uriini värvuse muutus on väga levinud kõrvaltoime ning see ei ole ohtlik.

**Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vere valgeliblede väike arv (agranulotsütoos ja neutropeenia),
- peavalu,
- kõhulahtisus,
- maksaensüümide taseme tõus,
- väsimus,
- söögiisu suurenemine.

**Teadmata** (sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete põhjal hinnata):

- allergilised reaktsioonid, sealhulgas nahalööve ja nõgestõbi.

Liigeste valu ja paistetuse juhtumid on ulatunud kergest valust ühes või mitmes liigeses kuni tõsise töövõimetuseni. Enamikel juhtudel kadus patsientidel valu Ferriproxi tarvitamise jätkamisel.

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle kahe korra soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmblemine, liigutuskordinaatsiooni probleemid) ning ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast Ferriproxi katkestamist lastel need sümptomid kadusid.

### **Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas Ferriproxi säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP.

Pärast esmast avamist kasutada 35 päeva jooksul. Hoida temperatuuril kuni 30°C. Säilitada originaalpakendis, et kaitsta toodet valguse eest.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja lisateave**

### **Mida Ferriproxi sisaldab**

Toimeaine on deferiproon. Üks milliliiter suukaudset lahust sisaldab 100 mg deferiprooni.

Abiained on puhastatud vesi, hüdroksüetüütselluloos, glütserool (E422), kontsentreeritud vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks), kunstlik kirsimaitse, piparmündiõli, värvaine päikseloojangukollane (E110), sukraloos (E955).

### **Kuidas Ferriprox välja näeb ja pakendi sisu**

Ferriproxi suukaudne lahus on läbipaistev punakas-oranži värvi vedelik. See on pakitud 250 ml või 500 ml pudelitesse.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja: Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland

Tootja: Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

Chiesi Bulgaria Ltd.  
Тел.: +359 29236524

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 2880 6119

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Infoleht on viimati uuendatud .**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tablett deferiproon

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud Vt lõik 4.
- Käesolevale infolehele on lisatud patsiendi/hooldaja jaoks meelespea-kaart. Kaart tuleks eemaldada, täita, seda tuleks lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ferriprox'i võtmist
3. Kuidas Ferriprox'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ferriprox'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse

Ferriprox sisaldab toimeainena deferiprooni. Ferriprox on raua kelaatija, ravim, mis eemaldab kehast liigse raua.

Ferriproxi kasutatakse raua ülekoormuse raviks, mille on põhjustanud sagedased vereülekanded raske talasseemiaga patsientidel, kui kasutatav kelaativ ravi on vastunäidustatud või ebapiisav.

#### 2. Mida on vaja teada enne Ferriproxi võtmist

##### Ärge võtke Ferriprox'i

- kui olete deferiprooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on esinenud korduvaid neutropeenia (vere valgeliblede (neutrofiilide) vähenenud arv) episoode;
- kui teil on esinenud agranulotsütoosi (väga väike vere valgeliblede (neutrofiilide) arv);
- kui te võtate ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad neutropeeniat või agranulotsütoosi (vt lõik „Muud ravimid ja Ferriprox“);
- kui olete rase või imetate last.

##### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

- kõige raskem kõrvaltoime, mis võib tekkida Ferriproxi võtmise ajal, on (väga vere valgeliblede (neutrofiilide) väike arv. See seisund, mida tuntakse raske neutropeenia või agranulotsütoosina, on esinenud 1–2 inimesel 100-st, kes on võtnud kliiniliste uuringute ajal Ferriproxi. Et vere valgeliblel aitavad võidelda nakkusega, võib neutrofiilide väike arv tekitada tõsist ja potentsiaalselt eluohtlikku nakkuse tekkrisi. Neutropeenia jälgimiseks palub arst teil korrapäraselt anda vereproovi (vere valgeliblede arvu kontrollimiseks), võib-olla isegi iga nädal, kuni teid ravitakse Ferriproxiga. On väga tähtis, et käite kõigil visiitidel. Palun vaadake selle teabelehega kaasas olevat patsiendi/hooldaja kaarti. Teatage kohe oma arstile kõigist nakkuse sümptomitest, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

- Kui te olete HIV-positiivne või kui teie maksafunktsioon on tõsiselt kahjustatud, võib arst soovitada täiendavaid teste.

Teie raviarst määrab teile analüüse ka organismi rauasisalduse jälgimiseks. Lisaks võib ta paluda Teil käia maksabiopsias.

### **Muud ravimid ja Ferriprox**

Ärge võtke ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad neutropeeniat või agranulotsütoosi (vt lõik „Ärge võtke Ferriproxi“). Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid.

Ärge võtke alumiiniumipõhiseid antatsiide samaaegselt Ferriproxi võtmisega.

Enne C-vitamiini võtmist koos Ferriproxiga pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### **Rasedus ja imetamine**

Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või soovite rasestuda. See ravim võib teie lapsele põhjustada raskeid kahjustusi. Ferriproxi võtmise ajal tuleb kasutada efektiivseid kontratseptsioonimeetodeid. Parima meetodi leidmiseks pidage nõu arstiga. Kui te rasestute Ferriproxi ravi ajal, lõpetage ravimi võtmine koheselt ja informeerige sellest oma arsti.

Ärge kasutage Ferriproxi rinnaga toitmise ajal. Palun juhtige patsiendi/hooldaja tähelepanu infolehele lisatud meelepea-kaardile.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pole asjakohane.

## **3. Kuidas Ferriproxi võtta**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile rääkinud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teile vajalik Ferriproxi annus sõltub teie kehakaalust. Ravimi tavaline ühekordne annus on 25 mg/kg kehakaalu kohta. Tavaliselt manustatakse Ferriproxi 3 korda päevas. Ravimi ööpäevane koguanus on 75 mg/kg kehakaalu kohta. Ööpäevane annus ei tohi ületada 100 mg/kg kehakaalu kohta. Võtke esimene annus hommikul, teine annus keskpäeval ja kolmas õhtul. Ferriproxi võib võtta koos toiduga või ilma; Ferriproxi võtmine võib teil paremini meele püsida, kui võtate ravimit söögiaegadel.

### **Kui võtate Ferriproxi rohkem kui ette nähtud**

Ferriproxi kasutamisel ei ole teatatud akuutse üleannustamise juhtumitest. Kui te olete kogemata manustanud soovitatavast annusest suurema annuse, pöörduge arsti poole.

### **Kui te unustate Ferriproxi võtta**

Ferriprox toimib kõige efektiivsemalt siis, kui te ei unusta ühtegi annust võtmata. Kui olete unustanud ühe annuse võtmata, võtke see sisse niipea, kui see teile meenub, ning edaspidi tarvitage ravimit vastavalt tavapärasele skeemile. Kui jätsite vahele rohkem kui ühe manustamiskorra, ärge võtke sisse suuremat kogust, et kompenseerida võtmata unustatud annuseid, vaid jätkake ravimi võtmist vastavalt tavapärasele skeemile. Ärge muutke ravimi annust oma raviarstiga konsulteerimata.

## **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kõige tõsisemaks Ferriproxi kõrvaltoimeks on vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu kahanemine väga madalale tasemele. See seisund, defineeritud kui raske neutropeenia või agranulotsütoos, on esinenud kliinilistes katsetes ühel kuni kahel sajast Ferriproxi tarvitanud patsiendist. Vere valgeliblede madalat

taset võib seostada tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku infektsiooniga. Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekivad infektsioonile omased sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

**Väga sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- kõhuvalu,
- iiveldus,
- oksendamine,
- uriini punakas/pruun värvus.

Iivelduse või oksendamise puhul võib abiks olla Ferriproxi tarvitamine koos toiduga. Uriini värvuse muutus on väga levinud kõrvaltoime ning see ei ole ohtlik.

**Sageli esinevad kõrvaltoimed** (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vere valgeliblede väike arv (agranulotsütoos ja neutropeenia),
- peavalu,
- kõhulahtisus,
- maksaensüümide taseme tõus,
- väsimus,
- söögiisu suurenemine.

**Teadmata** (sagedust ei ole võimalik olemasolevate andmete põhjal hinnata):

- allergilised reaktsioonid, sealhulgas nahalööve ja nõgestõbi.

Liigeste valu ja paistetuse juhtumid on ulatunud kergest valust ühes või mitmes liigeses kuni tõsise töövõimetuseni. Enamikel juhtudel kadus patsientidel valu Ferriproxi tarvitamise jätkamisel.

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle kahe korra soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmbumine, liigutuskoordinatsiooni probleemid) ning ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast Ferriproxi katkestamist lastel need sümptomid kadusid.

**Kõrvaltoimetest teavitamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Ferriprix'i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast EXP.

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult. Pärast esmast avamist kasutada 50 päeva jooksul.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Ferriprox sisaldab**

Toimeaine on deferiproon. Iga 1000 mg tablett sisaldab 1000 mg deferiprooni.



Teised koostisosad on: *Tableti sisu*: Metüültselluloos, Krospovidoon, Magneesiumstearaat. *Tableti kate*: Hüpromelloos, Hüdroksüpropüültselluloos, Makroool, Titaandioksiid.

### **Kuidas Ferriprox välja näeb ja pakendi sisu**

Ferriprox'i 1000 mg tabletid on valged või peaaegu valged, kapslikujulised, kaetud kilega. Tableti ühel küljel on sissepressitud tähis "APO" "1000". Tableti teine külg on sile. Tabletid on sälgustatud ja neid saab poolitada. Ferriprox on pakendatud 50 tabletti sisaldavatesse pudelitesse.

### **Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja: Apotex Europe B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland

Tootja: Apotex Nederland B.V.  
Archimedesweg 2  
2333 CN Leiden  
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **Lietuva**

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

### **България**

Chiesi Bulgaria Ltd.  
Тел.: +359 29236524

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Česká republika**

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

### **Magyarország**

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

### **Danmark**

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

### **Malta**

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

### **Deutschland**

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

### **Nederland**

Swedish Orphan Biovitrum BVBA  
Tel: +32 2880 6119

### **Eesti**

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

### **Norge**

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

### **Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

### **Österreich**

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

### **España**

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

### **Polska**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Infoleht on viimati uuendatud .**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Swedish Orphan Biovitrum Ltd  
Tel: + 44 1223 891854

**PATSIENDI / PATSIENDI HOOLDAJA MEELESPEA**

<p>((Front Cover))</p> <p><b>Oluline ohutusala meespea Ferriproxi (deferiprooni) kasutavatele patsientidele</b></p> <p>Raviarst: _____</p> <p>Telefon: _____</p>	<p>((Back cover))</p> <p><b>VILJASTUMISEALISTELE NAISTELE!</b></p> <p>Ärge võtke Ferriproxi, kui olete rase või soovite rasestuda. Rasestuse ajal kasutades võib Ferriprox põhjustada raskeid kahjustusi teie sündimata lapsele.</p> <p>Ferriproxi kasutamise ajal peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsige arsti käest, missugune meetod teile sobib. Kui rasestute Ferriproxi kasutamise ajal, lõpetage ravimi kasutamine koheselt ja rääkige sellest oma arstile. Ärge kasutage Ferriproxi imetamise ajal.</p>
<p>((Inside 1))</p> <p><b>TEIE VERE VALGELIBLEDE ARVU JÄLGIMINE FERRIPROXI KASUTAMISE AJAL</b></p> <p>On väike võimalus, et Ferriproxi kasutamise ajal tekib teil agranulotsütoos (teatud tüüpi vere valgeliblede arvu langus väga madalale), mille tulemusena võib tekkida raske infektsioon (nakkus). Kuigi agranulotsütoos esineb ainult 1–2 kasutajal 100-st, on tähtis teie verd korrapäraselt jälgida.</p>	<p>((Inside 2))</p> <p>Veenduge, et toimite järgmiselt.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Lasete iga nädal teha vereanalüüsi.</li><li>2. Palaviku, kurguvalu või gripisarnaste sümptomite tekkel võtate viivitamata ühendust oma arstiga.</li></ol>