

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.
Ferriprox 1 000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Iga tablett sisaldab toimeainena 500 mg deferiprooni.

Ferriprox 1 000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Iga tablett sisaldab toimeainena 1 000 mg deferiprooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on sissepressitud tähis "APO" "500", teine külg on sile. Tableti mõõtmed on 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm ja see on varustatud poolitusjoonega. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ferriprox 1 000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Õhukese polümeerikattega tablett on valge või peaaegu valge, kapslikujuline tablett, mille ühel küljel on sissepressitud tähis "APO" "1000", teine külg on sile. Tableti mõõtmed on 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm ja see on varustatud poolitusjoonega. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

Ferriprox kombineerituna teise kelaativa ainega (vt lõik 4.4) on näidustatud raske talasseemiaga patsientidele, 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 annuse 75 mg/kg saavutamiseks kasutage tabelid soovitatud tablettide arvu sõltuvalt patsiendi kehakaalust. Kehakaal on antud 10 kg vahedega.

Tabel 1a. Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tablettide annustamistabel.

Kehakaal (kg)	Ööpäevane annus (mg)	Ühekordne annus (mg, 3 korda ööpäevas)	Tablettide arv (3 korda ööpäevas)
20	1 500	500	1,0
30	2 250	750	1,5
40	3 000	1 000	2,0
50	3 750	1 250	2,5
60	4 500	1 500	3,0
70	5 250	1 750	3,5
80	6 000	2 000	4,0
90	6 750	2 250	4,5

Tabel 1b. Ferriprox 1 000 mg õhukese polümeerikattega tablettide annustamistabel.

Kehakaal (kg)	Ööpäevane annus (mg)	1 000 mg tablettide* arv		
		Hommik	Lõuna	Õhtu
20	1 500	0,5	0,5	0,5
30	2 250	1,0	0,5	1,0
40	3 000	1,0	1,0	1,0
50	3 750	1,5	1,0	1,5
60	4 500	1,5	1,5	1,5
70	5 250	2,0	1,5	2,0
80	6 000	2,0	2,0	2,0
90	6 750	2,5	2,0	2,5

*tablettide arv ümardatuna lähima pooltableti

Ööpäevast koguanust üle 100 mg/kg kehakaalu kohta ei soovitata kõrvaltoimete riski võimaliku suurenemise tõttu (vt lõigud 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). Deferiprooniravi katkestamist tuleks kaaluda juhul, kui vereseerumi ferritiin langeb alla 500 µg/l.

Annuse kohandamine kasutamisel koos teiste raua kelaativate ainetega

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

Rauast põhjustatud südamepuudulikkuse korral tuleb deferoksamiiniga ravile lisada Ferriproxi annuses 75...100 mg/kg ööpäevas. 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 kaasnedagi liigne raua eemaldamine.

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.

Lapsed

Deferiprooni kasutamise kohta 6...10-aastastel lastel on andmed piiratud. Alla 6-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neutropeenia/agranulotsütoos

On tõestatud, et deferiproon põhjustab neutropeeniat, sealhulgas agranulotsütoosi (vt lõik 4.8 jaotises “Valitud kõrvaltoimete kirjeldus”). Esimese ravivaasta jooksul tuleb iga nädal jälgida patsiendi absoluutset neutrofiilide arvu (ANA). Patsientidel, kelle puhul ei ole katkestatud Ferriproxi manustamist esimesel ravivaastal neutrofiilide arvu vähenemise tõttu, võib neutrofiilide absoluutarvu jälgimist pikendada patsiendi vereülekande intervallile (iga 2...4 nädala järel) pärast ühte aastat deferiprooni ravi.

Muutust iganädalasest neutrofiilide absoluutarvu jälgimisest kuni jälgimiseni vereülekande kontrollvisiidil pärast 12 kuud Ferriproxiga ravi tuleb kaaluda, tuginedes patsiendi individuaalsele hindamisele ja vastavalt arsti hinnangule patsiendi arusaamise kohta riski minimeerimiseks vajalike meetmete osas (vt allpool lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes on neutrofiilide arvu iganädalane jälgimine olnud efektiivne neutropeenia ja agranulotsütoosi juhtude tuvastamisel. Agranulotsütoos ja neutropeenia taanduvad tavaliselt Ferriproxi manustamise lõpetamisel, kuid on teatatud surmaga lõppenud agranulotsütoosi juhtudest. Kui patsiendil tekib deferiprooni manustamise ajal infektsioon, tuleb ravi otsekohe katkestada ja viivitamatult määrata neutrofiilide absoluutarv. Seejärel tuleb neutrofiilide arvu sagedamini jälgida.

Patsiendid peavad pöörduma arsti poole juhul, kui neil tekivad mis tahes infektsioonile viitavad sümptomid (nt palavik, kurguvalu ja gripilaadsed sümptomid). Kui patsiendil tekib infektsioon, tuleb otsekohe katkestada ravi deferiprooniga.

Soovitatav tegevusjuhend neutropeenia avastamise puhul on alljärgnev. Selline juhend peaks igal arstil olema olemas 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 juhtude puhul (ANA < $1,5 \times 10^9/l$ ja > $0,5 \times 10^9/l$):

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.

Agranulotsütoosi puhul (ANA < $0,5 \times 10^9/l$):

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 ööpäevas 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).

Tsingi (Zn^{2+}) kontsentratsioon plasmas

Soovitatakse jälgida ka plasma Zn^{2+} -sisaldust ning selle vaeguse puhul määrata asendusravi.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (*human immunodeficiency virus*, HIV) positiivse testitulemusega või muul põhjusel immunosupresseeritud patsiendid

Deferiprooni kasutamise kohta HIV-positiivse testitulemusega 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. Seerumialaniini aminotransferaasi (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 ööpäevas ületavate annuste kasutamine ei ole soovitatav. Deferiprooni kasutamine tuleb neuroloogiliste häirete ilmnemisel lõpetada (vt lõigud 4.8 ja 4.9).

Samaaegne kasutamine teiste raua kelaativate ainetega

Kombinatsioonravi määramisel tuleb teha otsus ainult konkreetse patsiendi osas. Ravivastust tuleb hinnata perioodiliselt ning kõrvaltoimete 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

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Kuna deferiproon on potentsiaalselt genotoksiline (vt lõik 5.3), soovitatakse fertiilses eas naistel Ferriproxi ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja vältida rasestumist.

Meestel soovitatakse Ferriproxi kasutamise ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja mitte eostada last.

Rasedus

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

Rasedatele naistele tuleb soovitada deferiprooni võtmise kohe lõpetada (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas deferiproon eritub inimese rinnapiima. Pre- ja postnataalseid reproduktiivsuse 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 toimeid fertiilsusele ega varasele lootearengule (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Deferiproonga iravi kliinilistes uuringutes olid kõige levinumateks kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ning kromatuuria, mida täheldati rohkem kui 10% patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, millest teatati deferiprooniga ravi kliinilistes uuringutes, oli agranulotsütoos, mida määratleti neutrofiilide absoluutarvuna alla $0,5 \times 10^9/l$ ja mida esines ligikaudu 1% patsientidest. Vähemtõsiseid neutropeenajuhte täheldati ligikaudu 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).

Tabel 2. Kõrvaltoimete loend

Organsüsteemi klass	Väga sage (≥ 1/10)	Sage (≥ 1/100 kuni < 1/10)	Sagedus teadmata
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 nahaaluskoe kahjustused			Lööve Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia	
Neerude ja kuseteede häired	Uriini värvuse muutus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	
Uuringud		Maksaensüümide väärtus tõusnud	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ilmnenu 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). Süsteemse raualiiga patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute koondandmed näitavad, et 63% agranulotsütoosi episoodidest tekkis esimese kuue ravikuu jooksul, 74% esimese aasta jooksul ja 26% ühe aasta jooksul pärast ravi. Mediaanne aeg agranulotsütoosi esimese episoodi tekkeni oli 190 päeva (vahemikus 22 päeva...17,6 aastat) ja mediaanne kestus oli kliinilistes uuringutes 10 päeva. Surmaga lõppevaid tulemusi täheldati 8,3% agranulotsütoosi juhtude puhul kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal.

Neutropeenia kergema vormi (neutrofiilide arv $< 1,5 \times 10^9/l$) esinemissagedus on 4,9% (2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Sellega tuleb arvestada seoses neutropeenia suurenenud esinemissagedusega talasseemiaga patsientidel, eriti hüperplenismiga patsientidel.

Patsientidel, keda ravitakse deferiprooniga, on täheldatud kõhulahtisust, mis on enamasti nõrgakujuline ning möödub kiiresti. Gastrointestinaalsed kõrvaltoimed esinevad sagedamini deferiproonravi alguses ja taanduvad enamusel patsientidest mõne nädala jooksul ravi katkestamata. Mõnedel patsientidel võib kõrvaltoimete 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 ööpäevas 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 hüpertoonia 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 monoteerapiale iseloomuliku ohutusprofiiliga.

Andmed kliiniliste uuringute ohutusosalastest andmebaasidest (1 343 patsiendiaastat kogetud Ferriproxi monoteerapiat ja 244 patsiendiaastat kogetud Ferriproxi ja deferoksamiini ravi) näitasid statistiliselt olulisi ($p < 0,05$) erinevusi kõrvaltoimete esinemise osas tuginedes organsüsteemi klassile jaotistes "Südame häired", "Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused" ning "Neerude ja kuseteede häired". Esinemine oli harvem jaotistes "Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused" ning "Neerude ja kuseteede häired" kombinatsioonravi puhul võrreldes monoteerapiaga, samal ajal, kui jaotises "Südame häired" oli esinemine sagedam kombinatsioonravi puhul võrreldes monoteerapiaga. Kombinatsioonravi ajal monoteerapiast suurem "Südame häirete" esinemise sagedus oli võimalik tulenevalt kõrgemast eelnevalt esinenud südamehäiretest kombinatsioonravi saanud patsientidel. Õigustatud on kombinatsioonravi saavate patsientide tähelepanelik jälgimine, kui neil esineb südame töö häireid (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigest võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 ööpäevas 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 rühm: kõik teised raviained, raudkelaate moodustavad ained, ATC-kood: V03AC02.

Toimemehhanism

Toimeaine on deferiproon (3-hüdroksü-1,2-dimetüülpüridiin-4-üks), bidentne ligand, mis seob rauda 3:1 molaarses suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et Ferriprox soodustab efektiivselt raua ekskretsiooni ning väldib koguannuses 75 mg/kg 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 järjestikusesel, nt Ferriprox päevasel ajal ning deferoksamiin öösel), aitab kaasa suuremale raua väljutamisele kui kummagi ravimi kasutamine eraldi. Uurimustes kasutatud Ferriproxi annused olid vahemikus 50...100 mg/kg ööpäevas ning deferoksamiini annused vahemikus 40...60 mg/kg ööpäevas. Kuid rauakelaatide moodustumine ei pruugi vältida rauast tingitud organkahjustusi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilise efektiivsuse uuringud tehti 500 mg õhukese polümeerikattega tablettidega.

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-pildiagnostika (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 annus 43 mg/kg ööpäevas; N = 31) või hakata võtma Ferriproxi (keskmine annus 92 mg/kg ööpäevas; 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). Kardiaalsete tulemusnäitajaid hinnati ehokardiogrammi, 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 südamehaigusega ($p = 0,013$). Kokkuvõttes tuvastati südame väärtalitluse halvenemist esimese ja viimase hindamise vahelisel perioodil Ferriproxi ravitud patsientidel vähem kui deferoksamiiniga ravitud patsientidel (4% võrrelduna 20%, $p = 0,007$).

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

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus hinnati Ferriproxi 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 $T2^*$ 8...20 ms). Peale randomiseerimist said 32 patsienti deferoksamiini (34,9 mg/kg ööpäevas 5 päeval nädalas) ja Ferriproxi (75 mg/kg ööpäevas) ning 33 patsienti said deferoksamiini monoravi (43,4 mg/kg ööpäevas 5 päeval nädalas). Peale ühte aastat uuringu käigus korraldatud ravi olid samaaegset kelaativat ravi saanud patsientidel tunduvalt suurem vereseerumi ferritiini vähenemine (1 574 $\mu\text{g/l}$ -lt 598 $\mu\text{g/l}$ -ni samaaegse ravi korral vs. 1 379 $\mu\text{g/l}$ -lt 1 146 $\mu\text{g/l}$ -ni deferoksamiini monoterapiaga korral, $p < 0,001$), oluliselt suurem südamelihase raua ülekoormuse vähenemine, mida tuvastati MRI $T2^*$ suurenemise kaudu (11,7...17,7 ms samaaegse ravi korral vs. 12,4 ms-lt 15,7 ms-ni deferoksamiini monoterapiaga 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 monoterapiaga korral, $p < 0,001$).

Uuring LA37-1111 korraldati eesmärgiga hinnata deferiprooni ühekordse terapeutilise raviannuse (33 mg/kg) ja terapeutilisest annusest suurema annuse (50 mg/kg) toime 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 annusest suurema annuse ja platseebo LS keskmiste maksimaalne erinevus oli 5,23 ms (95% ühepoolne UCL: 7,19 ms). Leiti, et Ferriproxi ei pikenda märkimisväärselt QT intervalli.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Deferiproon imendub 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 $\mu\text{mol/l}$); kuigi koos toiduga manustamisel ravimi imendumine koguseliselt ei vähenenud.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Inimestel eritub 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. Eritumise poolväärtusaeg on enamikul patsientidest 2...3 tundi.

Neerukahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata neerufunktsiooni kahjustuse mõju Ferriproxi õhukese polümeerikattega tablettide 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 m²), kerge neerukahjustusega (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²), mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) ja raske neerukahjustus (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-O-glükuroniidi süsteemne ekspositsioon hinnati PK parameetrite C_{max} 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-glükuroniidi 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 õhukese polümeerikattega tablettide 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 ravirühmade 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 patsiendil. 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 vere valgeliblede (*white blood cell*, WBC), vere punaliblede (*red blood cell*, 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 näidanud otseseid mutageenseid omadusi; kuid see näitas klastogeensed omadusi *in vitro* uuringutes ja 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 ööpäevas 28 päeva jooksul (isased (või 2 nädala jooksul (emased) enne paaritumist ja kuni surmamiseni (isased) või varase tiinuse ajal (emased), ei täheldatud mingeid toimeid fertiilsusele ega varasele lootearengule. Emaste puhul oli toime innatsüklile, mistõttu pikenes aeg kinnitatud viljastumiseni kõikide testitud annuste puhul.

Pre- ja postnataalseid reproduktsiooni uuringuid loomadel tehtud ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Tableti sisu

Mikrokristalne tselluloos

Magneesiumstearaat

Kolloidne veevaba ränidioksiid

Kate

Hüpromelloos

Makrogool 3350

Titaandioksiid

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Tableti sisu

Metüülselluloos 12...18 mPas

Krospovidoon

Magneesiumstearaat

Kate

Hüpromelloos 2910

Hüdroksüpropüülselluloos

Makrogool 8000

Titaandioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

5 aastat.

Ferriprox 1 000 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 1 000 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 tabletti.

Ferriprox 1 000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudel, millel on lapsekindel polüpropüleenist kork ja desikant.
Pakendis 50 tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1 000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

EU/1/99/108/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. august 1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on 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).

Teadavalevat toimet omav abiaine

Üks milliliiter suukaudset lahust sisaldab 0,4 mg päikseloojangukollast 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 monoterapia on näidustatud raua ülekoormuse korral raske talasseemiaga patsientidele, kui praegune kelaativ ravi on vastunäidustatud või ebapiisav.

Ferriprox kombineerituna teise kelaativa ainega (vt lõik 4.4) on näidustatud raske talasseemiaga patsientidele, kui mistahes raua kelaativ monoterapia 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 kilogrammi kohta tuleb ümardada lähima 2,5 ml-ni. Soovitavaid annuseid kehakaalu kohta (10 kg vahedega) vt alltoodud tabelist.

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.

Tabel 1. Ferriprox 100 mg/ml suukaudse lahuse annustamistabel

Kehakaal (kg)	Ööpäevane annus (mg)	Ühekordne annus (mg, 3 korda ööpäevas)	annus (ml) (3 korda ööpäevas)
20	1 500	500	5,0
30	2 250	750	7,5
40	3 000	1 000	10,0
50	3 750	1 250	12,5
60	4 500	1 500	15,0
70	5 250	1 750	17,5
80	6 000	2 000	20,0
90	6 750	2 250	22,5

Ööpäevast koguannust üle 100 mg/kg kehakaalu kohta ei soovitata kõrvaltoimete riski võimaliku suurenemise tõttu (vt lõigud 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 raua kelaativate ainetega

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

Rauast põhjustatud südamepuudulikkuse korral tuleb deferoksamiiniga ravile lisada Ferriproxi annuses 75...100 mg/kg ööpäevas. 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.

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.

Lapsed

Deferiproni kasutamise kohta 6...10-aastastel lastel on andmed piiratud. Alla 6-aastaste laste kohta andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete 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 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neutropeenia/agranulotsütoos

On tõestatud, et deferiproon põhjustab neutropeeniat, sealhulgas agranulotsütoosi (vt lõik 4.8 jaotises “Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“). Esimese raviaasta jooksul tuleb iga nädal jälgida patsiendi absoluutset neutrofiilide arvu (ANA). Patsientidel, kelle puhul ei ole katkestatud Ferriproxi manustamist esimesel raviaastal neutrofiilide arvu vähenemise tõttu, võib neutrofiilide absoluutarvu jälgimist pikendada patsiendi vereülekande intervallile (iga 2...4 nädala järel) pärast ühte aastat deferiprooni ravi.

Muutust iganädalasest neutrofiilide absoluutarvu jälgimisest kuni jälgimiseni vereülekande kontrollvisiidil pärast 12 kuud Ferriproxiga ravi tuleb kaaluda, tuginedes patsiendi individuaalsele hindamisele ja vastavalt arsti hinnangule patsiendi arusaamise kohta riski minimeerimiseks vajalike meetmete osas (vt allpool lõik 4.4).

Kliinilistes uuringutes on neutrofiilide arvu iganädalane jälgimine olnud efektiivne neutropeenia ja agranulotsütoosi juhtude tuvastamisel. Agranulotsütoos ja neutropeenia taanduvad tavaliselt Ferriproxi manustamise lõpetamisel, kuid on teatatud surmaga lõppenud agranulotsütoosi juhtudest. Kui patsiendil tekib deferiprooni manustamise ajal infektsioon, tuleb ravi otsekohe katkestada ja viivitamatult määrata neutrofiilide absoluutarv. Seejärel tuleb neutrofiilide arvu sagedamini jälgida.

Patsiendid peavad pöörduma arsti poole juhul, kui neil tekivad mis tahes infektsioonile viitavad sümptomid (nt palavik, kurguvalu ja gripilaadsed sümptomid). Kui patsiendil tekib infektsioon, tuleb otsekohe katkestada ravi deferiprooniga.

Soovitav tegevusjuhend neutropeenia avastamise puhul on alljärgnev. Selline juhend peaks igal arstil olema olemas 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 juhtude puhul ($ANA < 1,5 \times 10^9/l$ ja $> 0,5 \times 10^9/l$):

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.

Agranulotsütoosi puhul ($ANA < 0,5 \times 10^9/l$):

Järgige eelnevalt kirjeldatud juhendit ning ordineerige vastav ravi, näiteks granulotsüütide produktsiooni stimuleeriva faktoriga. Alustage raviga samal päeval, kui olete neutropeeniat või agranulotsütoosi avastanud. Manustage ravimit kord ööpäevas 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).

Tsingi (Zn^{2+}) kontsentratsioon plasmas

Soovitatakse jälgida ka plasma Zn^{2+} -sisaldust ning selle vaeguse puhul määrata asendusravi.

Inimese immuunpuudulikkuse viiruse (*human immunodeficiency virus*, HIV) positiivse testitulemusega või muul põhjusel immunosupresseeritud patsiendid

Deferiprooni kasutamise kohta HIV-positiivse testitulemusega 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. Seerumialaniini aminotransferaasi (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 ööpäevas 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 kõrvaltoimete 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 monoteraapia 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 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

Fertiilses eas naised/kontratseptsioon meestel ja naistel

Kuna deferiproon on potentsiaalselt genotoksiline (vt lõik 5.3), soovitatakse fertiilses eas naistel Ferriproxiga ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja vältida rasestumist.

Meestel soovitatakse Ferriproxi kasutamise ajal ja 3 kuud pärast ravi lõpetamist kasutada efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja mitte eostada last.

Rasedus

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

Rasedatele naistele tuleb soovitada deferiprooni võtmise kohe lõpetada (vt lõik 4.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas deferiproon eritub inimese rinnapiima. Pre- ja postnataalseid reproduktsiooni 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 toimeid fertiilsusele ega varasele lootearengule (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Deferiprooniga ravi kliinilistes uuringutes olid kõige levinumateks kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ning kromatuuria, mida täheldati rohkem kui 10% patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, millest teatati deferiprooniga ravi kliinilistes uuringutes, oli agranulotsütoos, mida määratleti neutrofiilide absoluutarvuna alla $0,5 \times 10^9/l$ ja mida esines ligikaudu 1% patsientidest. Vähemtõsiseid neutropeenijahte täheldati ligikaudu 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).

Tabel 2. Kõrvaltoimete loend

Organsüsteemi klass	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Sagedus teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Neutropeenia Agranulotsütoos	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus-reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired		Suurenenud söögiisu	
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhuvalu Oksendamine	Diarröa	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia	
Neerude ja kuseteede häired	Uriini värvuse muutus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	
Uuringud		Maksaensüümide väärtus tõusnud	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ilmnenuid 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)). Süsteemse raualiiga patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute koondandmed näitavad, et 63% agranulotsütoosi episoodidest tekkis esimese kuue ravikuu jooksul, 74% esimese aasta jooksul ja 26% ühe aasta jooksul pärast ravi. Mediaanne aeg agranulotsütoosi esimese episoodi tekkeni oli 190 päeva (vahemikus 22 päeva...17,6 aastat) ja mediaanne kestus oli kliinilistes uuringutes 10 päeva. Surmaga lõppevaid tulemusi täheldati 8,3% agranulotsütoosi juhtude puhul kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal.

Neutropeenia kergema vormi (neutrofiilide arv $< 1,5 \times 10^9/l$) esinemissagedus on 4,9% (2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Sellega tuleb arvestada seoses neutropeenia suurenenud esinemissagedusega talasseemiaga patsientidel, eriti hüperplenismiga patsientidel.

Patsientidel, keda ravitakse deferiprooniga, on täheldatud kõhulahtisust, mis on enamasti nõrgakujuline ning möödub kiiresti. Gastrointestinaalsed kõrvaltoimed esinevad sagedamini deferiproonravi alguses ja taanduvad enamusel patsientidest mõne nädala jooksul ravi katkestamata. Mõnedel patsientidel võib kõrvaltoimete 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 vähendamisetä (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 ööpäevas 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 hüpotoonia 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 monoterapiale iseloomuliku ohutusprofiiliga.

Andmed kliiniliste uuringute ohutusosalastest andmebaasidest (1 343 patsiendiaastat kogetud Ferriproxi monoterapiat ja 244 patsiendiaastat kogetud Ferriproxi ja deferoksamiini ravi) näitasid statistiliselt olulisi ($p < 0,05$) erinevusi kõrvaltoimete esinemise osas tuginedes organsüsteemi klassile jaotistes "Südame häired", "Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused" ning "Neerude ja kuseteede häired". Esinemine oli harvem jaotistes "Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused" ning "Neerude ja kuseteede häired" kombinatsioonravi puhul võrreldes monoterapiaga, samal ajal, kui jaotises "Südame häired" oli esinemine sagedam kombinatsioonravi puhul võrreldes monoterapiaga. Kombinatsioonravi ajal monoterapiast suurem "Südame häirete" esinemise sagedus oli võimalik tulenevalt kõrgemast eelnevalt esinenud südamehäiretest kombinatsioonravi saanud patsientidel. Õigustatud on kombinatsioonravi saavate patsientide tähelepanelik jälgimine, kui neil esineb südame töö häireid (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete 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 teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 ööpäevas 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 rühm: kõik teised raviained, raudkelaate moodustavad ained, ATC-kood: V03AC02.

Toimemehhanism

Toimeaine on deferiproon (3-hüdroksü-1,2-dimetüülpüridiin-4-üks), bidentne ligand, mis seob rauda 3:1 molaarses suhtes.

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et Ferriprox soodustab efektiivselt raua ekskretsiooni ning väldib koguannuses 75 mg/kg 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 Ferriproxi annused olid vahemikus 50...100 mg/kg ööpäevas ning deferoksamiini annused vahemikus 40...60 mg/kg ööpäevas. Kuid rauakelaatide moodustumine ei pruugi vältida rauast tingitud organkahjustusi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilise efektiivsuse uuringud tehti 500 mg õhukese polümeerikattega tablettidega.

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 annus 43 mg/kg ööpäevas; N = 31) või hakata võtma Ferriproxi (keskmine annus 92 mg/kg ööpäevas; 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). Kardialeid tulemusnäitajaid hinnati ehokardiogrammi, elektrokardiogrammi, New Yorgi Südameleidiu klassifikatsiooni ning südamehaigusest põhjustatud surmajuhtumite põhjal. Esimesel hindamisel ei esinenud märkimisväärsed 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 südamehaiguseta ($p = 0,013$). Kokkuvõttes tuvastati südame väärtalitluse halvenemist esimese ja viimase hindamise vahelisel perioodil Ferriproxiga ravitud patsientidel vähem kui deferoksamiiniga ravitud patsientidel (4% võrrelduna 20% $p = 0,007$).

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

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus hinnati Ferriproxi 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* 8...20 ms). Peale randomiseerimist said 32 patsienti deferoksamiini (34,9 mg/kg ööpäevas 5 päeval nädalas) ja Ferriproxi (75 mg/kg ööpäevas) ning 33 patsienti said deferoksamiini monoravi (43,4 mg/kg ööpäevas 5 päeval nädalas). Peale ühte aastat uuringu käigus korraldatud ravi olid samaaegset kelaativat ravi saanud patsientidel tunduvalt suurem vereseerumi ferritiini vähenemine (1 574 $\mu\text{g/l}$ -lt 598 $\mu\text{g/l}$ -ni samaaegse ravi korral vs. 1 379 $\mu\text{g/l}$ -lt 1 146 $\mu\text{g/l}$ -ni deferoksamiini monoterapiaga korral, $p < 0,001$), oluliselt suurem südamelihase raua ülekoormuse vähenemine, mida tuvastati MRI T2* suurenemise kaudu (11,7...17,7 ms samaaegse ravi korral vs. 12,4 ms-lt 15,7 ms-ni deferoksamiini monoterapiaga 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 monoterapiaga korral, $p < 0,001$).

Uuring LA37-1111 korraldati eesmärgiga hinnata deferiprooni ühekordse terapeutilise raviannuse (33 mg/kg) ja terapeutilisest annusest suurema annuse (50 mg/kg) toime 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 annusest 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

Imendumine

Deferiproon imendub 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 $\mu\text{mol/l}$); kuigi koos toiduga manustamisel ravimi imendumine koguliselt ei vähenenud.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Inimestel eritub 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. Eritumise poolväärtusaeg on enamikul patsientidest 2...3 tundi.

Neerukahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata neerufunktsiooni kahjustuse mõju Ferriproxi õhukese polümeerikattega tablettide 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 m²), kerge neerukahjustusega (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²), mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) ja raske neerukahjustus (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-O-glükuroniidi süsteemne ekspositsioon hinnati PK parameetrite C_{max} 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-glükuroniidi 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 õhukese polümeerikattega tablettide 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 ravirühmade 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 patsiendil. Selle uuringu tulemuste põhjal ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel Ferriproxi annustamisskeemi kohandamine vajalik.

Raske maksakahjustuse mõju deferiprooni ja deferiprooni 3-*O*-glükroniidi 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 vere valgeliblede (*white blood cell*, WBC), vere punaliblede (*red blood cell*, 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 näidanud otseseid mutageenseid omadusi; kuid see näitas klastogeensed omadusi *in vitro* uuringutes ja 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 oraalsel teel annustena kuni 75 mg/kg kaks korda ööpäevas 28 päeva jooksul (isased (või 2 nädala jooksul (emased) enne paaritumist ja kuni surmamiseni (isased) või varase tiinuse ajal (emased), ei täheldatud mingeid toimeid fertiilsusele ega varasele lootearengule. Emaste puhul oli toime innatsüklile, mistõttu pikenes aeg kinnitatud viljastumiseni kõikide testitud annuste puhul.

Pre- ja postnataalseid reproduktsiooni uuringuid loomadel tehtud ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast esmast avamist kasutada 35 päeva jooksul .

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Merevaiguvärvi polüetüleentereftalaadist (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 ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. august 1999
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

- 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

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: 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

• Riskijuhtimiskava

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 Ravimiameti 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

Riskijuhtimiskava peaks sisaldama igas pakis olevat patsiendikaarti, mille tekst sisaldub IIIA lisan.

Patsiendikaart peab sisaldama järgmisi olulisi märkusi:

- suurendada patsientide teadlikkust neutrofiilide arvu regulaarse jälgimise tähtsuse osas deferiprooniga ravi ajal;
- suurendada patsientide teadlikkust mis tahes infektsiooni sümptomite tähtsuse osas deferiprooni võtmise ajal;
- hoiatada fertiilses eas naisi rasestumise eest, sest deferiproon võib tõsiselt kahjustada sündimata last.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

500 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

100 TABLETTI SISALDAV PUDEL

KARP

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

Õhukese polümeerikattega tablett

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab PATSIENDIKAARTI

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/108/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE 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

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

500 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

100 TABLETTI SISALDAV PUDEL

SILT

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

Õhukese polümeerikattega tablett

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Chiesi (logo)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/108/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**250 ML VÕI 500 ML SUUKAUDNE LAHUS****KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ferriprox 100 mg/ml suukaudne lahus
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

Suukaudne lahus

250 ml

500 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab PATSIENDIKAARTI

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 35 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ferriprox 100 mg/ml

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**250 ML VÕI 500 ML SUUKAUDSET LAHUST SISALDAVAD PUDELID****SILT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ferriprox 100 mg/ml suukaudne lahus
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

Suukaudne lahus

250 ml

500 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Chiesi (logo)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 000 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

50 TABLETTI SISALDAV PUDEL

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ferriprox 1 000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferiproon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1 000 mg deferiprooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

50 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Sisaldab PATSIENDIKAARTI

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 50 päeva jooksul.

Avamise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 30°C.
Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/108/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Ferriprox 1000 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

1 000 MG ÕHUKESE POLÜMEERIKATTEGA TABLETID

50 TABLETTI SISALDAV PUDEL

SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ferriprox 1 000 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferiproon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab 1 000 mg deferiprooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Õhukese polümeerikattega tablett

50 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Suukaudne

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. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Chiesi (logo)

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/99/108/004

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)****17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод****18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PATSIENDIKAART

<p>((Back cover))</p> <p>RASEDUS, VILJAKUS, IMETAMINE</p> <p>Ärge võtke Ferriproxi, kui te olete rase või soovite rasestuda või imetate. Ferriprox võib põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele. Kui te olete Ferriproxiga ravi ajal rase või imetate, teatage sellest oma arstile ja pöörduge kohe arsti poole.</p> <p>Rasestumisvõimelistel naistel soovitatakse Ferriproxiga ravi ajal ja 6 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Meestel soovitatakse kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast viimase annuse manustamist. Küsige arsti käest, missugune meetod teile sobib.</p> <p style="text-align: right;">4</p>	<p>((Front Cover))</p> <p>PATSIENDIKAART</p> <p>Oluline ohutusala meespea Ferriproxi (deferiprooni) kasutavatele patsientidele</p> <p>Raviarst: _____</p> <p>Telefon: _____</p> <p style="text-align: right;">1</p>
<p>((Inside 1))</p> <p>TEIE VERE VALGELIBLEDE ARVU JÄLGIMINE FERRIPROXI KASUTAMISE AJAL</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 style="text-align: right;">2</p>	<p>((Inside 2))</p> <p>Veenduge, et toimite järgmiselt.</p> <ol style="list-style-type: none">1. Teie verd tuleb jälgida enne ravi alustamist Ferriproxiga iganädalaselt esimesel raviaastal ja seejärel nii regulaarselt, kui arst seda soovib.2. Kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid, pöörduge kohe arsti poole. Teie vere valgeliblede arvu tuleb kontrollida 24 tunni jooksul, võimaliku agranulotsütoosi avastamiseks. <p style="text-align: right;">3</p>

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid deferiproon

Enne ravimi võtmist 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.
- Karbi külge on kinnitatud patsiendikaart. Patsiendikaart tuleb eemaldada, täita, seda tuleb lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas. Andke see patsiendikaart oma arstile, kui teil tekivad sellised infektsiooni sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ferriproxi võtmist
3. Kuidas Ferriproxi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ferriproxi 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 Ferriproxi võtmist

Ferriproxi ei tohi võtta

- 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 madal vere valgeliblede (neutrofiilide) 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 valgelibled 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), regulaarselt, võib-olla isegi iga nädal, kuni teid ravitakse Ferriproxiga. On väga tähtis, et käite kõigil viisitidel. Palun vaadake karbi külge kinnitatud patsiendikaarti. Kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid, pöörduge kohe arsti poole.

Teie vere valgeliblede arvu tuleb kontrollida 24 tunni jooksul, võimaliku agranulotsütoosi avastamiseks.

- Kui teie inimese immuunpuudulikkuse viiruse (*human immunodeficiency virus*, HIV) testitulemus on positiivne või kui teie maksa- või neerutalitlus on tõsiselt halvenenud, võib arst soovitada täiendavaid analüüse.

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 „Ferriproxi ei tohi võtta“). 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

Kui Ferriproxi kasutavad rasedad naised, võib see kahjustada nende loodet. Ferriproxi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik. Kui te olete Ferriproxiga ravi ajal rase või rasestute, pöörduge kohe arsti poole.

Rasestumisvõimaluse korral soovitatakse nii naissoost kui ka meessoost patsientidel kasutada seksuaalvahekorra ajal erilisi ettevaatusabinõusid: rasestumisvõimelistel naistel soovitatakse ravi ajal Ferriproxiga ja 6 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Meestel soovitatakse kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast viimase annuse manustamist. Arutage seda oma arstiga.

Ärge kasutage Ferriproxi rinnaga toitmise ajal. Palun vaadake karbi külge kinnitatud patsiendikaarti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole asjakohane.

3. Kuidas Ferriproxi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. 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 ööpäevas. 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 meeles püsida, kui võtate ravimit söögiaegadel.

Kui te võtate Ferriproxi rohkem, kui ette nähtud

Ferriproxi kasutamisel ei ole teatud 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 kahekordset annust, kui üksikud annused jäid eelmisel korral võtmata, 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- 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 ööpäevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmbumine, liigutuskoordinaatsiooni probleemid) ning ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast Ferriproxi katkestamist lastel need sümptomid kadusid.

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 karbil ja sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ferriprox sisaldab

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

Teised koostisosad on:

tableti sisu: mikrokristalne tselluloos, magneesiumstearaat, kolloidne veevaba ränidioksiid.

tableti kate: hüpromelloos, makrogool, titaandioksiid.

Kuidas Ferriprox välja näeb ja pakendi sisu

Valge või peaaegu valge, kapslikujuline, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on sissepressitud tähis "APO" "500", teine külg on sile. Tableti mõõtmed on 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm ja see on varustatud poolitusjoonega. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks. Ferriprox on pakendatud purkidesse, milles on 100 tabletti.

Müügiloa hoidja:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

Tootja:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Holland

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

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

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

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ferriprox 100 mg/ml suukaudne lahus deferiproon

Enne ravimi võtmist 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.
- Karbi külge on kinnitatud patsiendikaart. Patsiendikaart tuleb eemaldada, täita, seda tuleb lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas. Andke see patsiendikaart oma arstile, kui teil tekivad sellised infektsiooni sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ferriproxi võtmist
3. Kuidas Ferriproxi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ferriproxi 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

Ferriproxi ei tohi võtta

- 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 madal vere valgeliblede (neutrofiilide) 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 valgelibled 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), regulaarselt, võib-olla isegi iga nädal, kuni teid ravitakse Ferriproxiga. On väga tähtis, et käite kõigil viisitidel. Palun vaadake karbi külge kinnitatud patsiendikaarti. Kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid, pöörduge kohe arsti poole.

Teie vere valgeliblede arvu tuleb kontrollida 24 tunni jooksul, võimaliku agranulotsütoosi avastamiseks.

- Kui teie inimese immuunpuudulikkuse viiruse (*human immunodeficiency virus*, HIV) testi tulemus on positiivne või kui teie maksa- või neerutalitlus on tõsiselt halvenenud, võib arst soovitada täiendavaid analüüse.

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 „Ferriproxi ei tohi võtta“). 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

Kui Ferriproxi kasutavad rasedad naised, võib see kahjustada nende loodet. Ferriproxi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik. Kui te olete Ferriproxiga ravi ajal rase või rasestute, pöörduge kohe arsti poole.

Rasestumisvõimaluse korral soovitatakse nii naissoost kui ka meessoost patsientidel kasutada seksuaalvahekorra ajal erilisi ettevaatusabinõusid: rasestumisvõimelistel naistel soovitatakse ravi ajal Ferriproxiga ja 6 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Meestel soovitatakse kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast viimase annuse manustamist. Arutage seda oma arstiga.

Ärge kasutage Ferriproxi rinnaga toitmise ajal. Palun vaadake karbi külge kinnitatud patsiendikaarti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole asjakohane.

Ferriproxi suukaudne lahus sisaldab värvainet päikseloojangukollane (E110)

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

3. Kuidas võtta Ferriproxi

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. 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 ööpäevas. Ravimi ööpäevane koguannus 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 te 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

kahekordset annust, kui üksikud annused jäid eelmisel korral võtmata, 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- 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 ööpäevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmblemine, liigutuskoordinaatsiooni probleemid) ning ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast Ferriproxi katkestamist lastel need sümptomid kadusid.

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 karbil ja sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Pärast esmast avamist kasutada 35 päeva jooksul. Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ferriprox sisaldab

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

Abiained on puhastatud vesi, hüdroksüetüülselluloos, glütserool (E422), kontsentreeritud vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks), kunstlik kirsimaitse, piparmündiõli, värvaine päikseloojangukollane (E110), sukraloos (E955). Vt lõik 2 „Ferriproxi suukaudne lahus sisaldab värvainet päikseloojangukollane (E110)“.

Kuidas Ferriprox välja näeb ja pakendi sisu

Selge punakas-oranži värvi vedelik. Ferriprox on pakitud 250 ml või 500 ml pudelitesse.

Müügiloa hoidja:

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

Tootja:

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Chiesi Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29201205

Česká republika

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

Danmark

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH
Tel: + 49 40 89724-0

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Norge

Chiesi Pharma AB
Tlf: + 46 8 753 35 20

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

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

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ferriprox 1 000 mg õhukese polümeerikattega tabletid deferiproon

Enne ravimi võtmist 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.
- Karbi külge on kinnitatud patsiendikaart. Patsiendikaart tuleb eemaldada, täita, seda tuleb lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas. Andke see patsiendikaart oma arstile, kui teil tekivad sellised infektsiooni sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ferriproxi võtmist
3. Kuidas Ferriproxi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ferriproxi 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 Ferriproxi võtmist

Ferriproxi ei tohi võtta

- 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 madal vere valgeliblede (neutrofiilide) 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 valgeliblede 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), regulaarselt, võib-olla isegi iga nädal, kuni teid ravitakse Ferriproxiga. On väga tähtis, et käite kõigil viisitidel. Palun vaadake karbi külge kinnitatud patsiendikaarti. Kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid, pöörduge kohe arsti poole.

Teie vere valgeliblede arvu tuleb kontrollida 24 tunni jooksul, võimaliku agranulotsütoosi avastamiseks.

- Kui teie inimese immuunpuudulikkuse viiruse (*human immunodeficiency virus*, HIV) testi tulemus on positiivne või kui teie maksa- või neerutalitlus on tõsiselt halvenenud, võib arst soovitada täiendavaid analüüse.

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 „Ferriproxi ei tohi võtta“). 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

Kui Ferriproxi kasutavad rasedad naised, võib see kahjustada nende loodet. Ferriproxi ei tohi raseduse ajal kasutada, välja arvatud juhul, kui see on selgelt vajalik. Kui te olete Ferriproxiga ravi ajal rase või rasestute, pöörduge kohe arsti poole.

Rasestumisvõimaluse korral soovitatakse nii naissoost kui ka meessoost patsientidel kasutada seksuaalvahekorra ajal erilisi ettevaatusabinõusid: rasestumisvõimelistel naistel soovitatakse ravi ajal Ferriproxiga ja 6 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Meestel soovitatakse kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast viimase annuse manustamist. Arutage seda oma arstiga.

Ärge kasutage Ferriproxi rinnaga toitmise ajal. Palun vaadake karbi külge kinnitatud patsiendikaarti.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole asjakohane.

3. Kuidas Ferriproxi võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. 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 ööpäevas. 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 meeles püsida, kui võtate ravimit söögiaegadel.

Kui te võtate Ferriproxi rohkem, kui ette nähtud

Ferriproxi kasutamisel ei ole teatud 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 kahekordset annust, kui üksikud annused jäid eelmisel korral võtmata, 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 (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- 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 ööpäevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmbumine, liigutuskordinaatsiooni probleemid) ning ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast Ferriproxi katkestamist lastel need sümptomid kadusid.

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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 karbil ja sildil pärast EXP. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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 hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ferriprox sisaldab

Toimeaine on deferiproon. Iga 1 000 mg tablett sisaldab 1 000 mg deferiprooni.

Teised koostisosad on:

tableti sisu: metüültselluloos, krospovidoon, magneesiumstearaat.

tableti kate: hüpromelloos, hüdroksüpropüültselluloos, makrogool, titaandioksiid.

Kuidas Ferriprox välja näeb ja pakendi sisu

Valge või peaaegu valge, kapslikujuline, õhukese polümeerikattega tablett, mille ühel küljel on sissepressitud tähis "APO" "1000", teine külg on sile. Tableti mõõtmed on 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm ja see on varustatud poolitusjoonega. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks. Ferriprox on pakendatud 50 tabletti sisaldavatesse pudelitesse.

Müügiloa hoidja:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

Tootja:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Holland

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

België/Belgique/Belgien

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

България

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

Česká republika

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

Danmark

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Deutschland

Chiesi GmbH

Tel: + 49 40 89724-0

Eesti

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Lietuva

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

Luxembourg/Luxemburg

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

Magyarország

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

Malta

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

Nederland

Chiesi Pharmaceuticals B.V.

Tel: + 31 88 501 64 00

Norge

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

Chiesi S.A.S.
Tél: + 33 1 47688899

Hrvatska

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Ireland

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

Ísland

Chiesi Pharma AB
Sími: +46 8 753 35 20

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Infoleht on viimati uuendatud .

Muud teabeallikad

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

Österreich

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
Tel: + 43 1 4073919

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Chiesi Pharma AB
Tel: +46 8 753 35 20

United Kingdom (Northern Ireland)

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