

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 500 mg deferipronia.

Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Yksi tabletti sisältää 1000 mg deferipronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tabletit ovat valkoisia/harmaan valkoisia, kapselin muotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu "APO" ja "500", toinen puoli on ilman merkintää. Tabletissa on jakouurre. Tabletti voidaan puolittaa.

Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tabletit ovat valkoisia/harmaan valkoisia, kapselin muotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden toiselle puolelle on painettu "APO" ja "1000", toinen puoli on ilman merkintää. Tabletissa on jakouurre. Tabletti voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ferriprox-monoterapia on tarkoitettu raudan liikavarastoitumisen hoitoon talassemia major -potilaille, kun kelatoiva hoito ei riitä tai on vasta-aiheinen.

Ferriprox yhdessä muun rautaa kelatoivan aineen kanssa (ks. kohta 4.4) on tarkoitettu talassemia major -potilaille, kun monoterapia muulla rautaa kelatoivalla aineella ei ole riittävän tehokas, tai jos hengenvaarallisten seurausten (lähinnä sydämen ylikuormittuminen) ehkäiseminen tai hoito vaatii rautaylikuormituksen nopeaa tai tehokasta korjaamista (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Deferiproni-hoito tulisi aloittaa ja toteuttaa sellaisen lääkärin, jolla on kokemusta talassemiapotilaiden hoidosta.

Annostus

Deferipronia annetaan tavallisesti 25 mg:n annos kehon painokiloa kohti suun kautta kolmesti päivässä kokonaisannoksen ollessa 75 mg kehon painokiloa kohden. Annos kehon painokiloa kohti tulee laskea lähimmän tablettipuolikkaan tarkkuudella. Alla olevissa annostaulukoissa on kuvattu suositellut annokset 10 kg:n portain.

Jotta saadaan otettua annos, joka on noin 75 mg/kg/päivä, käytä alla olevissa taulukoissa annettuja tablettimääriä potilaan painoa kohden. Kehon painon on luetteloitu 10 kg portain.

Annostaulukko kalvopäällysteisille Ferriprox 500 mg –tableteille

Paino (kg)	Päivittäinen kokonaisannos (mg)	Annos (mg, 3 kertaa päivässä)	Tablettien lukumäärä (3 kertaa päivässä)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

Annostaulukko kalvopäällysteisille Ferriprox 1000 mg –tableteille

Paino (kg)	Päivittäinen kokonaisannos (mg)	1000 mg:n tablettien määrä*		
		Aamu	Keskipäivä	Ilta
20	1500	0,5	0,5	0,5
30	2250	1,0	0,5	1,0
40	3000	1,0	1,0	1,0
50	3750	1,5	1,0	1,5
60	4500	1,5	1,5	1,5
70	5250	2,0	1,5	2,0
80	6000	2,0	2,0	2,0
90	6750	2,5	2,0	2,5

*Tablettien määrä pyöristettynä lähimpään puoleen tablettiin

Suurempaa kuin 100 mg/kg päivittäistä kokonaisannosta ei suositella haittavaikutusten mahdollisuuden lisääntymisen vuoksi (ks. kohta 4.4, 4.8 ja 4.9).

Annoksen säätäminen

Ferriprox-valmisteen teho poistaa rautaa elimistöstä on suoraan verrannollinen annostukseen ja rautaylikuormitukseen. Ferriprox-hoidon aloittamisen jälkeen on suositeltavaa tarkkailla seerumin ferritiinipitoisuutta tai muita merkkejä elimistön rautakuormituksesta 2–3 kuukauden välein, jotta kelaation teho elimistön rautakuormituksen hallinnassa pitkällä aikavälillä voidaan arvioida. Annosta on säädettävä yksittäisen potilaan vasteen ja terapeuttien tavoitteiden mukaan (elimistön rautakuormituksen pitäminen ennallaan tai vähentäminen). Deferipronihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos ferritiinin määrä seerumissa alittaa 500 µg/l.

Annoksen säätäminen käytettäessä yhdessä muiden rautaa kelatoivien valmisteiden kanssa

Potilailla, joilla monoterapia ei siitä, Ferriprox-valmistetta voidaan käyttää yhdessä deferoksamiinin kanssa vakioannoksena 75 mg/kg/päivä. Enimmäisannos on 100 mg/kg/päivä.

Jos ilmenee raudan aiheuttama sydänsairaus, deferoksamiinihoitoa tulee täydentää Ferriprox-hoidolla 75-100 mg/kg/päivä. Deferoksamiinin valmisteyhteenvetoon tulee tutustua.

Rautaa kelatoivien valmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella potilaille, joilla ferritiinin määrä seerumissa alittaa 500 µg/l, koska rautaa voi poistua liikaa.

Lapset

Saatavilla on vain vähän tietoa deferipronin käytöstä 6–10-vuotiaiden lasten hoitoon, ja tiedot deferipronin käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon puuttuvat kokonaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ferriprox-valmisteen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ferriprox-valmisteen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei tunneta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.
- Aikaisemmat toistuvat neutropeniatapaukset.
- Aikaisempi agranulosytoosi.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).
- Rintaruokinta (ks. kohta 4.6).
- Koska ei tunneta mekanismeita, jolla deferiproni aiheuttaa neutropenian, potilaiden ei tule ottaa lääkkeitä, joiden tiedetään olevan yhteydessä neutropeniaan tai jotka voivat aiheuttaa agranulosytoosia (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neutropenia/agranulosytoosi

Deferipronin on todettu aiheuttavan neutropeniaa, agranulosytoosi mukaan lukien. Potilaan neutrofiilien määrää on tarkkailtava viikoittain.

Kliinisissä kokeissa viikoittainen neutrofiilien määrän tarkkaileminen on ollut tehokas menetelmä tunnistaa neutropenia ja agranulosytoosi. Nämä episodit päättyivät, kun hoito keskeytettiin. Jos potilaalle kehittyi infektio deferipronihoidon aikana, hoito on keskeytettävä ja neutrofiilien määrää on tarkkailtava useammin. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkäriin heti infektion oireista, kuten kuume, kurkkukipu ja flunssan kaltaiset oireet.

Neutropeniatapausten hoitoon ehdotetaan alla kuvattuja toimenpiteitä. Tällaisen hoitokäytännön tulisi olla järjestetty ennen kuin deferipronin anto aloitetaan yhdellekään potilaalle.

Deferipronihoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on neutropenia. Agranulosytoosin ja neutropenian vaara on suurempi, jos neutrofiilien absoluuttisen määrän lähtöarvo on pienempi kuin $1,5 \times 10^9/l$.

Neutropeniatapauksissa:

Neuvo potilasta lopettamaan välittömästi deferipronin ja kaikkien muiden lääkkeiden käyttö, jotka voivat aiheuttaa neutropeniaa. Potilasta tulisi kehottaa rajoittamaan kanssakäymistä muiden ihmisten kanssa mahdollisen infektiovaaran vähentämiseksi. Ota täydellinen verenkuvasta (TVK) ja tumallisten punasolujen osalta korjattu valkosolujen laskenta, neutrofiilien määrä ja verihiutaleiden määrä välittömästi tapauksen diagnosoinnin yhteydessä ja toista ne sen jälkeen päivittäin. On suositeltavaa, että neutropeniasta toipumisen jälkeen otetaan vielä viikoittain TVK, valkosolujen, neutrofiilien ja verihiutaleiden lukumäärä kolmen seuraavan viikon aikana, jotta varmistutaan potilaan täydellisestä toipumisesta. Jos neutropenian yhteydessä todetaan infektioita, tarkoituksenmukaiset viljelyt ja diagnostiset toimenpiteet tulee suorittaa ja asiaankuuluva hoito aloittaa.

Vakavissa neutropenia- tai agranulosytoositapauksissa:

Seuraa yllä olevia ohjeita ja aloita asiaankuuluva hoito, kuten granulosityttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä, samana päivänä, jolloin tapaus todetaan; jatka hoitoa päivittäin, kunnes sairaustila asettuu. Tarjoa potilaalle suojaavaa eristystä ja lähetä hänet sairaalahoitoon, jos se on kliinisesti tarpeellista.

Uudelleen altistamisesta on vain vähän tietoa. Siksi uudelleen altistaminen neutropeniatapauksessa ei ole suositeltavaa. Uudelleen altistaminen agranulosytoositapauksessa on vasta-aiheista.

Karsinogeeniset/mutageeniset

Genotoksisuustulosten nojalla deferipronin karsinogeenista potentiaalia ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

Plasman Zn²⁺-pitoisuus

Plasman Zn²⁺-pitoisuuden seuraaminen ja täydentäminen puutostapauksissa on suositeltavaa.

HIV-positiiviset tai muut heikentyneen immunitietin omaavat potilaat

Deferipronin käytöstä HIV-positiivisten tai muiden immunitietiltaan heikkojen potilaiden hoitoon ei ole saatavilla tietoja. Koska deferipronin käyttö on liitoksissa neutropeniaan ja agranulosytoosiin, immuunikatopotilaiden hoitoa ei pidä aloittaa, paitsi silloin kun hoidon mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja maksafibroosi

Deferipronin käytöstä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja (ks. kohta 5.2). Sellaisten potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta. Deferipronihoidon aikana tällaisten potilasryhmien munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava. Jos seerumin alaniini-aminotransferaasi (ALAT) nousee pysyvästi, deferipronihoidon keskeyttämistä on harkittava.

Talassemiapotilaiden maksafibroosin ja raudan liikavarastoitumisen ja/tai hepatiitti C:n välillä on yhteys. Erityisesti tulee varmistua siitä, että hepatiitti C -potilaiden raudan kelatoituminen on paras mahdollinen. Maksan histologian huolellista tarkkailua suositellaan hoidettaessa näitä potilaita.

Virtsan värjäytyminen

Potilaille tulee kertoa, että rauta-deferiproniyhdisteen erittymisestä johtuen virtsa voi värjäytyä punertavaksi/ruskeaksi.

Neurologiset häiriöt

Lapsilla on havaittu neurologisia häiriöitä annostuksen oltua yli 2,5-kertainen suositukseen verrattuna useiden vuosien ajan, mutta niitä on havaittu myös deferipronin vakioannostuksella. Tätä lääkettä määrääviä muistutetaan, että annostusta yli 100 mg/kg/päivä ei suositella. Deferipronihoito täytyy keskeyttää, jos neurologisia häiriöitä havaitaan (ks. kohta 4.8 ja 4.9).

Yhdistelmähoito muilla rautaa kelatoivilla aineilla

Yhdistelmähoitoa tulee harkita tapauskohtaisesti. Hoitovastetta tulee seurata säännöllisesti, ja haittavaikutuksia tulee tarkkailla huolellisesti. Käytettäessä deferipronia yhdessä deferoksamiinin kanssa on raportoitu kuolemantapauksia ja hengenvaarallisia tilanteita (agranulosytoosin aiheuttamia). Yhdistelmähoitoa deferoksamiinilla ei suositella, jos monoterapia kelatoivalla valmisteella riittää tai ferritiinin määrä seerumissa alittaa 500 µg/l. Ferriprox- ja deferasioksivalmisteiden yhteiskäytöstä on saatavana vain rajoitetusti tietoja. Tätä yhdistelmää on harkittava huolellisesti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska deferipronin aiheuttaman neutropenian mekanismia ei tunneta, potilaiden ei tule ottaa lääkkeitä, joiden tiedetään olevan yhteydessä neutropeniaan tai jotka voivat aiheuttaa agranulosytoosia (ks. kohta 4.3).

Koska deferiproni sitoutuu metallikationeihin, interaktioiden mahdollisuus on olemassa deferipronin ja kolmiarvoisten kationeista riippuvien lääkevalmisteiden kuten alumiinipohjaisten antasidien välillä. Siksi alumiinipohjaisten antasidien ja deferipronin samanaikaista nauttimista ei suositella.

Deferipronin ja C-vitamiinin samanaikaisen käytön turvallisuutta ei ole tutkittu. Deferoksamiinin ja C-vitamiinin välillä raportoitujen mahdollisten haitallisten interaktioiden perusteella suositellaan varovaisuutta, kun deferipronia ja C-vitamiinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja deferipronin käyttämisestä raskaana olevien naisten hoitoon. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskautta tämän lääkevalmisteiden klastogeenisten ja teratogeenisten ominaisuuksien vuoksi. Tällaisia naisia on kehoitettava käyttämään ehkäisyä ja lopettamaan deferipronin käyttäminen, jos he tulevat tai suunnittelevat tulevansa raskaaksi. Lisätietoja on kohdassa 4.3.

Rintaruokinta

Ei ole tiedossa, erittykö deferipronia rintamaitoon. Eläimillä ei ole tehty prenataaleja tai postnataaleja lisääntymistutkimuksia. Imettävien äitien ei tule käyttää deferipronia. Jos hoitoa ei voi välttää, rintaruokinta on lopetettava. Lisätietoja on kohdassa 4.3.

Hedelmällisyys

Eläimillä ei ole havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen eikä sikiön kehitykseen varhaisvaiheessa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut deferipronihoidon haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja virtsan värjäytyminen, joita raportoitiin esiintyneen yli 10 %:lla potilaista. Vakavin deferipronihoidon haittavaikutus kliinisissä tutkimuksissa oli noin 1 %:lla potilaista esiintynyt agranulosytoosi, joka määriteltiin neutrofiilien absoluuttiseksi määräksi alle tason $0,5 \times 10^9/l$. Lievempää neutropeniaa raportoitiin esiintyneen noin 5 %:lla potilaista.

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutuksen esiintymistiheys: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

ELINJÄRJESTELMÄ	HYVIN YLEINEN ($\geq 1/10$)	YLEINEN ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	ESIINTYMISTIHEYS EI TIEDESSÄ
Veri ja imukudos		Neutropenia Agranulosytoosi	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysreaktiot
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Lisääntynyt ruokahalu	
Hermosto		Päänsärky	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Vatsakipu Oksentelu	Ripuli	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsan värjäytyminen (kromaturia)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	
Tutkimukset		Kohonneet maksaentsyymiarvot	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitu vakavin haittavaikutus deferipronin käytön yhteydessä on agranulosytoosi (neutrofiilejä $< 0,5 \times 10^9/l$) tapauksien määrän ollessa 1,1 % (0,6 tapausta 100 potilashoitovuotta kohden) (ks. kohta 4.4). Vähemmän vaikean neutropenian muodon (neutrofiilejä $< 1,5 \times 10^9/l$) havaittujen tapauksien määrä on 4,9 % (2,5 tapausta 100 potilashoitovuotta kohden). Tätä määrää tulee tarkastella talassemiapotilaissa, varsinkin hypersplenismia potevissa potilaissa, jo muutenkin havaittujen lisääntyneiden neutropeniatapausten valossa.

Ripulia, useimmiten lievää ja ohimenevää, on raportoitu esiintyneen deferiproni-hoitoa saavilla potilailla. Ruoansulatuskanavaan kohdistuvat vaikutukset ovat yleisempiä deferiproni-hoidon alussa ja ne häviävät useimmilta potilailta muutaman viikon kuluessa ilman hoidon keskeyttämistä. Joillekin potilaille voi olla hyödyllistä pienentää deferiproni-annosta ja sen jälkeen suurentaa annos takaisin alkuperäiselle tasolle. Deferiproni-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu esiintyneen myös nivelsairaustapauksia, jotka vaihtelivat vähäisestä kivusta yhdessä tai useammassa nivelessä vaikeaan artriittiin, johon liittyi effuusio ja merkittävä toiminnanvajavuus. Lievät artropatiat ovat yleensä ohimeneviä.

Joillakin deferipronia käyttävillä potilailla on raportoitu esiintyneen maksaentsyymien määrän nousua seerumissa. Suurimmalla osalla näistä potilaista pitoisuuden nousu oli oireetonta ja ohimenevää, ja pitoisuudet palasivat perustasolle ilman deferipronin käytön lopettamista tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4).

Joissakin potilaissa tapahtui fibroosin etenemistä, mikä oli yhteydessä raudan ylivarastoitumiseen tai hepatiitti C:hen.

Pienelle osalle potilaista on tullut plasman sinkkipitoisuuden laskua, jonka on katsottu johtuvan deferipronista. Pitoisuudet palautuivat normaaleiksi, kun potilaille annettiin sinkin lisäannoksia suun kautta.

Neurologisia häiriöitä, kuten pikkuaivo-oireita, diplopiata, lateraalista silmävärveltä (nystagmus), psykomotorista hidastumista, käsien pakkoliikkeitä ja aksiaalista hypotoniaa, on havaittu lapsilla, joille on potilaan suostumuksella määrätty 2,5-kertaisesti suositellun annoksen 100 mg/kg/päivä ylittävä annos useiden vuosien ajan. Hypotoniaa, epävakautta, kävelykyvyttömyyttä ja hypertoniaa johon on liittynyt kyvyttömyyttä siirtää raajoja on raportoitu lapsilla markkinoille tulon jälkeen käytettäessä deferipronia vakioannoksina. Neurologiset häiriöt lievittyivät progressiivisesti deferipronihoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.9).

Kliinisten kokeiden, markkinoille tulon jälkeen saatujen kokemusten ja julkaistun kirjallisuuden mukaan yhdistelmähoito (deferiproni ja deferoksamiini) turvallisuusprofiili on yhdenmukainen monoterapiassa.

Kliinisten kokeiden tuloksista laaditussa turvallisuustietokannassa (1343 potilasvuoden mittainen altistuminen Ferriprox-monoterapialle ja 244 potilasvuoden mittainen altistuminen Ferriprox-valmisteelle ja deferoksamiinille) havaittiin tilastollisesti merkittäviä ($p < 0,05$) eroja haittavaikutusten ilmaantuvuudessa elinjärjestelmissä Sydänhäiriöt, Luusto, lihas- ja sidekudoshäiriöt- sekä Munuais- ja virtsatiehäiriöt. Luusto-, lihas- ja sidekudoshäiriöiden sekä munuais- ja virtsatiehäiriöiden ilmaantuminen oli yhdistelmähoitossa harvinaisempaa kuin monoterapiassa, mutta sydänhäiriöiden ilmaantuminen oli yleisempää yhdistelmähoitossa kuin monoterapiassa. Raportoitujen sydänhäiriöiden suurempi määrä yhdistelmähoitossa kuin monoterapiassa voi johtua aiempien sydänhäiriöiden suuremmasta yleisyydestä yhdistelmähoitoa saavilla potilailla. On suositeltavaa seurata yhdistelmähoitoa saavien potilaiden sydäntapahtumia huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten ilmaantuminen ei eroa merkittävästi kahden ikäryhmän (18 lasta ja 97 aikuista, jotka saivat yhdistelmähoitoa) välillä muutoin kuin artropatian suhteen (11,1 % lapsilla vs. ei yhtään tapausta aikuisilla, $p = 0,02$). Arvioitaessa haittavaikutusten ilmaantuvuutta 100 potilasvuotta kestäneen altistuksen jälkeen havaittiin, että vain ripulia esiintyy enemmän lapsilla (11,1) kuin aikuisille (2,0, $p = 0,01$).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksista ei ole raportteja. Neurologisia sairauksia (kuten aivokudosoireita, diplopiata, lateraalista nystagmusta, psykomotorista hidastumista, käsien pakkoliikkeitä ja aksiaalista hypotoniaa) on havaittu lapsilla, jotka ovat ottaneet vapaahoitaisesti yli 2,5-kertaisesti suositellun annoksen 100 mg/kg/päivä useiden vuosien ajan. Neurologiset oireet hävisivät vähitellen kun deferipronin käyttö lopetettiin.

Yliannostustapauksessa potilaan tilan kliininen tarkkailu on tarpeellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rautakelaatteja muodostavat aineet, ATC-koodi: V03AC02

Vaikutusmekanismi

Vaikuttava aine on deferiproni (3-hydroksi-1,2-dimetyylipyridiini-4-oni), kaksipaikkainen ligandi, joka sitoutuu rautaan molaarisessa suhteessa 3:1.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Ferriprox edistää tehokkaasti raudan poistumista ja kolmesti päivässä otettu annos 25 mg/kg voi estää raudan kerääntymisen etenemistä seerumin ferritiinipitoisuuksilla mitattuna talassemiapotilailta, jotka ovat riippuvaisia transfusiohoidosta. Talasemia major -potilailla tehdyistä rautatasapainotutkimuksista saatujen tietojen mukaan Ferriprox-valmisteen samanaikainen käyttö deferoksamiinin kanssa (molempia kelaatiota aiheuttavia aineita annostellaan samana päivänä joko samanaikaisesti tai peräkkäin, esimerkiksi Ferriprox-valmistetta päivällä ja deferoksamiinia illalla) aiheuttaa suurempaa raudan poistumista kuin kumpikaan lääke yksin. Näissä tutkimuksissa Ferriprox-annostus oli alueella 50–100 mg/kg/päivä ja deferoksamiiniannostus 40–60 mg/kg/päivä. Kelaatiohoito ei kuitenkaan mahdollisesti varjele raudan aiheuttamalta elinvauriolta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimuksissa LA16-0102, LA-01 ja LA08-9701, jotka tehtiin verensiirroista riippuville talassemiapotilaille, verrattiin Ferriprox-valmisteen tehoa deferoksamiiniin hallittaessa seerumin ferritiiniä. Ferriprox ja deferoksamiini nettovakauttivat tai vähensivät yhtä tehokkaasti elimistön rautakuormitusta siitä huolimatta, että nämä potilaat saivat rautaa jatkuvasti verensiirroista. Vertailuryhmien regressioanalyysissä ei esiintynyt eroa suhteessa potilaisiin, joilla ferritiinin määrä seerumissa laski ($p > 0,05$).

Myös MRI T2*-kuvantamista käytettiin sydänlihaksen rautakuormituksen selvittämiseksi. Rautaylikuormitus aiheuttaa konsentraatiosta riippuvaista MRI T2*-signaalikatoa, joten raudan lisääntyminen sydänlihaksessa laskee myokardiumin MRI T2*-arvoja. Alle 20 ms myokardiaaliset MRI T2*-arvot kuvaavat sydämen rautaylikuormitusta. MRI T2*-arvon lisääntyminen hoidon tuloksena osoittaa, että sydäimestä poistuu rautaa. Positiivinen korrelaatio MRI T2*-arvojen ja sydämen toiminnan välillä on dokumentoitu mittaamalla vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF).

Tutkimuksessa LA16-0102 verrattiin Ferriprox-valmisteen tehoa deferoksamiiniin vähennettäessä sydämen rautaylikuormitusta sydämen toiminnan tehostamiseksi LVEF:nä mitattuna verensiirroista riippuvaisilla talassemiapotilailla. 69 sydämen rautaylikuormituspotilasta, joita oli aikaisemmin hoidettu deferoksamiinilla, satunnaistettiin jatkamaan deferoksamiinihoitoa (keskimääräinen annos 43 mg/kg/päivä, N=31) tai vaihtamaan Ferriprox-hoitoon (keskimääräinen annos 92 mg/kg/päivä, N=29). 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa Ferriprox vähensi sydämen rautakuormitusta tehokkaammin kuin deferoksamiini. Sydämen T2* parani yli 3 ms Ferriprox-hoitoa saaneilla potilailla. Deferoksamiinihoitoa saaneilla potilailla muutos oli 1 ms. Samalla LVEF lisääntyi perustasosta $3,07 \pm 3,58$ absoluuttista yksikköä (%) Ferriprox-ryhmässä ja $0,32 \pm 3,38$ absoluuttista yksikköä (%) deferoksamiiniryhmässä (ryhmien välinen ero: $p = 0,003$).

Tutkimuksessa LA12-9907 verrattiin eloonjääntä, sydänsairauksien esiintymistä ja niiden etenemistä 129 potilaalla, joiden vaikeaa talasemiaa oli hoidettu vähintään 4 vuotta Ferriprox-valmisteella (N=54) tai deferoksamiinilla (N=75). Sydänperäiset päätepisteet arvioitiin ultraäänikardiografian, EKG:n, New York Heart Associationin luokituksen ja sydänsairauksien aiheuttamina kuolemina. Ensimmäisessä arvioinnissa sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ryhmissä ei ollut merkitsevää eroa (Ferriprox 13 %, deferoksamiini 16 %). Ensimmäisessä arvioinnissa sydämen vajaatoimintaa sairastavista deferipronihoitoa saaneista potilaista kenenkään sydänsairaus ei ollut pahentunut, mutta neljän deferoksamiinihoitoa saaneen sydänsairaus oli pahentunut (33 %, $p = 0,245$). Uusia sydämen vajaatoimintatapauksia diagnosoitiin 13:lla (20,6 %) deferoksamiinihoitoa saaneella potilaalla ja kahdella (4,3%) Ferriprox-hoitoa saaneella potilaalla. Näillä potilailla ei esiintynyt sydänsairauksia ensimmäisessä arvioinnissa ($p = 0,013$). Kaiken kaikkiaan ensimmäisen ja viimeisen arvioinnin välillä sydämen toiminnan häiriöt muuttuivat vaikeammiksi Ferriprox-hoitoa saaneilla harvemmin kuin deferoksamiinihoitoa saaneilla potilailla (4 % ja 20 %, $p = 0,007$).

Kirjallisuudessa julkaistut tiedot vastaavat Apotex-tutkimusten tuloksia, jotka osoittivat että Ferriprox-hoitoa saaneilla on vähemmän sydänsairauksia ja pitempi odotettavissa oleva elin aika kuin deferoksamiinihoitoa saaneilla potilailla.

Ferriprox- ja deferoksamiiniyhteishoidon tehoa talassemia major -potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet monoterapiaa kelatoivalla aineella (deferoksamiini subkutaanisti) ja joilla oli lievä tai keskivaikea sydämen rautakuormittuma (myokardiaalinen T2* 8–20 ms), tutkittiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Satunnaistamisen jälkeen 32 potilasta sai deferoksamiinia (34,9 mg/kg/päivä 5 päivänä viikossa) ja Ferriprox-valmistetta (75 mg/kg/päivä). 33 potilasta sai deferoksamiinia monoterapiana (43,4 mg/kg/päivä 5 päivänä viikossa). Kun tutkimus oli kestänyt vuoden, yhdistelmähoitoa kelatoivalla aineilla saaneiden potilaiden seerumissa ferritiinin määrä oli vähentynyt merkittävästi enemmän (tasolta 1574 µg/l tasolle 598 µg/l) kuin deferoksamiinia monoterapiana saaneilla (tasolta 1379 µg/l tasolle 1146 µg/l, $p < 0,001$). Myokardiaalinen rautaylikuormitus väheni MRI T2* -ajan perusteella merkittävästi enemmän (yhdistelmähoitoa saaneille tasolta 11,7 ms tasolle 17,7, deferoksamiinia monoterapiana saaneilla tasolta 12,4 ms tasolle 15,7 ms, $p = 0,02$). Lisäksi raudan konsentroituminen maksaan väheni huomattavasti enemmän MRI T2* -ajan perusteella (yhdistelmähoitoa saaneilla tasolta 4,9 tasolle 10,7 ms ja deferoksamiinia monoterapiana saaneilla tasolta 4,2 ms tasolle 5,0 ms, $p < 0,001$).

Tutkimuksessa LA37-1111 arvioitiin suun kautta otetun yksittäisen terapeuttisen deferiproniannoksen (33 mg/kg) ja supratherapeuttisen deferiproniannoksen (50 mg/kg) vaikutusta sydämen QT-väliin terveillä kohdehenkilöillä. Suurin terapeuttisen annoksen ja plasebon LS-keskiarvojen ero oli 3,01 ms (yksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin yläraja: 5,01 ms). Supratherapeuttisen annoksen ja plaseboannoksen LS-keskiarvojen ero oli 5,23 ms (yksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin yläraja: 7,19 ms). Ferriprox-valmisteen ei havaittu pidentävän QT-väliä merkittävästi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Deferiproni imeytyy nopeasti maha-suolikanavan yläosasta. Seerumin huippupitoisuudet on saavutettu 45–60 minuutin kuluttua kerta-annoksen antamisesta paastonneille potilaille. Tämä saattaa pitkittyä 2 tuntiin, jos potilaat eivät ole paastonneet.

Ei-paastonneiden potilaiden seerumin huippupitoisuudet 25 mg/kg:n annoksen ottamisen jälkeen ovat olleet alempia (85 µmol/l) kuin paastonneilta potilailta mitatut (126 µmol/l), vaikka imeytyneen lääkkeen määrä ei pienentynyt ruokailun yhteydessä annettaessa.

Biotransformaatio

Deferiproni metaboloituu pääasiassa glukuronidin konjugaatiksi. Tällä metaboliitilla ei ole raudansitomiskykyä deferipronin 3-hydroksiryhmän inaktivaatiosta johtuen. Glukuronidin huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua deferipronin annosta.

Eliminaatio

Deferiproni eliminoituu ihmisessä pääasiassa munuaisten kautta, ja 75–90 % nautitusta annoksesta on todettu löytyvän virtsasta ensimmäisten 24 tunnin aikana vapaan deferipronin, glukuronidin metaboliitin ja rauta-deferiproniyhdisteen muodossa. Vaihtelevia eliminaation määriä ulosteessa on raportoitu. Eliminaation puoliintumisaika on useimpien potilaiden elimistössä 2–3 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminta

Avoimessa ja satunnaistamattomassa ja rinnakkaisryhmien kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta yksittäisen suun kautta otettava 33 mg/kg:n Ferriprox-annoksen turvallisuudelle, siedettävyydelle ja farmakokinetikalle. Koehenkilöt jaettiin neljään ryhmään arvioidun glomerulaarisen suodatusnopeuden (eGFR) mukaan: terveet vapaaehtoiset (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²). Systeeminen altistuminen deferipronilla ja sen aineenvaihduntatuotteelle deferiproni 3-O-glukuronidille arvioitiin PK-parametrien C_{max} ja AUC avulla.

Munuaisten vajaatoiminnan asteesta huolimatta suurin osa Ferriprox-annoksesta erittyi virtsaan ensimmäisten 24 tunnin kuluessa deferiproni-3-O-glukuronidina. Munuaisten vajaatoiminnan ei havaittu vaikuttavan merkittävästi systeemiseen altistumiseen deferipronille. Systeeminen altistuminen

passiiviselle 3-*O*-glukuronidille kasvoi, kun eGFR väheni. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella Ferriprox-annosta ei tarvitse vähentää potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Ferriprox-valmisteen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Avoimessa ja satunnaistamattomassa ja rinnakkaisryhmien kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta yksittäisen suun kautta otettava 33 mg/kg:n Ferriprox-annoksen turvallisuudelle, siedettävyydelle ja farmakokinetiikalle. Koehenkilöt jaettiin kolmeen ryhmään Child-Pugh-luokitusasteiden mukaan: terveet vapaaehtoiset, lievä maksan vajaatoiminta (luokka A: 5–6 pistettä) ja keskivaikea maksan vajaatoiminta (luokka B: 7–9 pistettä). Systeminen altistuminen deferipronilla ja sen aineenvaihduntatuotteelle deferiproni-3-*O*-glukuronidille arvioitiin PK-parametrien C_{max} ja AUC avulla. Deferipronin AUC-tulokset eivät eronneet hoitoryhmien välillä, mutta C_{max} katosi 20 % koehenkilöillä, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna. Deferiproni-3-*O*-glukuronidin AUC kasvoi 10 % ja C_{max} 20 % koehenkilöillä, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna. Yhdellä potilaalla, jolla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, havaittiin akuutti maksa- ja munuaisvaurio. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella Ferriprox-annosta ei tarvitse vähentää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta deferipronin ja deferiproni-3-*O*-glukuronidin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu. Ferriprox-valmisteen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä tutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla, kaniineilla, koirilla ja apinoilla.

Kun tutkittiin eläimiä, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista, ja käytettiin vähintään 100 mg/kg/vrk:n annoksia, yleisimpiä löydöksiä olivat hematologiset vaikutukset, kuten luuytimen solujen vähäisyys ja ääreisverenkierron valkosolujen, punasolujen ja/tai verihiutaleiden määrän lasku.

Kateenkorvan, imukudoksen ja kivesten atrofiaa ja lisämunuaisten hypertrofiaa raportoitiin tulleen vähintään 100 mg/kg/vrk:n annoksilla eläimille, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista.

Eläimille tehtyjä karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu deferipronilla. Deferipronin genotoksista potentiaalia arvioitiin joukossa *in vitro*- ja *in vivo*-kokeita. Deferiproni ei osoittanut suoranaisia mutageenisia ominaisuuksia, mutta se osoitti klastogeenisiä piirteitä *in vitro*-kokeissa ja eläimissä *in vivo*.

Deferiproni oli teratogeeninen ja sikiötoksinen lisääntymistutkimuksissa raskaana olevilla rotilla ja kaniineilla, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista, vähintään niin pienillä annoksilla kuin 25 mg/kg/vrk. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai sikiön varhaisvaiheen kehitykseen ei havaittu uros- tai naarasrotilla, joilla ei esiintynyt rautaylikuormitusta ja jotka saivat deferipronia suun kautta enintään 75 mg/kg kahdesti päivässä 28 päivän (urokset) tai 2 viikon ajan (naaraat) ennen parittelua ja tutkimuksen päättymiseen (urokset) tai kantoajan alkuun saakka (naaraat). Kaikki tutkitut annokset vaikuttivat naaraisissa estrogeenikiertoon viivästyttäen parittelua.

Prenataalisia tai postnataalisia lisääntymistutkimuksia ei ole tehty eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
Tabletin ydin

Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti
Kolloidinen piidioksidi

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli
Titaanidioksidi

Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Tabletin ydin

Metyyliselluloosa
Krospovidoni
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi 2910
Hydroksipropyyliselluloosa
Makrogoli
Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

5 vuotta.

Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

4 vuotta.

Avattu pakkaus on käytettävä 50 päivän kuluessa.

6.4 Säilytys

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Säilytä alle 30°C.

Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Säilytä alle 30 °C.

Pidä pullo tiukasti suljettuna kosteudelta suojaamiseksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pullo suuritiheyksistä polyeteeniä (HDPE) ja lapsiturvallinen polypropeenikorkki.

Pakkauskoko: 100 tablettia.

Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit

Pullo suuritiheyksistä polyeteeniä (HDPE), lapsiturvallinen polypropeenikorkki ja kuivausaine.

Pakkauskoko: 50 tablettia

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
EU/1/99/108/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 25. elokuuta 1999
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 25. elokuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ferriprox 100 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg deferipronia (25 g deferipronia 250 ml:ssä ja 50 g deferipronia 500 ml:ssä).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 0,4 mg Sunset Yellow -väriainetta (E110).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas punaoranssi liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ferriprox-monoterapia on tarkoitettu raudan liikavarastoitumisen hoitoon talassemia major -potilaille, kun kelatoiva hoito ei riitä tai on vasta-aiheinen.

Ferriprox yhdessä muun rautaa kelatoivan aineen kanssa (ks. kohta 4.4) on tarkoitettu talassemia major -potilaille, kun monoterapia muulla rautaa kelatoivalla aineella ei ole riittävän tehokas, tai jos hengenvaarallisten seurausten (lähinnä sydämen ylikuormittuminen) ehkäiseminen tai hoito vaatii rautaylikuormituksen nopeaa tai tehokasta korjaamista (ks. kohta 4.2).

4.2 Annostus ja antotapa

Deferiproni-hoito tulisi aloittaa ja toteuttaa sellaisen lääkärin, jolla on kokemusta talassemiaapotilaiden hoidosta.

Annostus

Deferipronia annetaan tavallisesti 25 mg:n annos kehon painokiloa kohti suun kautta kolmesti päivässä kokonaisannoksen ollessa 75 mg kehon painokiloa kohden. Annos kehon painokiloa kohden tulee laskea lähimmän 2,5 ml:n tarkkuudella. Alla olevassa annostaulukossa on kuvattu suositellut annokset 10 kg:n portain.

Annostaulukko

Jotta saadaan otettua annos, joka on noin 75 mg/kg/päivä, käytä alla olevassa taulukossa annettuja nestetilavuuksia potilaan painon mukaan. Kehon painon on luetteloitu 10 kg portain.

Paino (kg)	Päivittäinen kokonaisannos (mg)	Annos (mg, 3 kertaa päivässä)	ml oraaliliuosta (3 kertaa päivässä)
20	1500	500	5,0
30	2250	750	7,5
40	3000	1000	10,0
50	3750	1250	12,5
60	4500	1500	15,0
70	5250	1750	17,5
80	6000	2000	20,0
90	6750	2250	22,5

Suurempaa kuin 100 mg/kg päivittäistä kokonaisannosta ei suositella haittavaikutusten mahdollisuuden lisääntymisen vuoksi (ks. kohta 4.4, 4.8 ja 4.9).

Annoksen säätäminen

Ferriprox-valmisteen teho poistaa rautaa elimistöstä on suoraan verrannollinen annostukseen ja rautaylikuormitukseen. Ferriprox-hoidon aloittamisen jälkeen on suositeltavaa tarkkailla seerumin ferritiinipitoisuutta tai muita merkkejä elimistön rautakuormituksesta 2–3 kuukauden välein, jotta kelaation teho elimistön rautakuormituksen hallinnassa pitkällä aikavälillä voidaan arvioida. Annosta on säädettävä yksittäisen potilaan vasteen ja terapeuttien tavoitteiden mukaan (elimistön rautakuormituksen pitäminen ennallaan tai vähentäminen). Deferipronihoidon keskeyttämistä on harkittava, jos ferritiinin määrä seerumissa alittaa 500 µg/l.

Annoksen säätäminen käytettäessä yhdessä muiden rautaa kelatoivien valmisteiden kanssa

Potilailla, joilla monoterapia ei siitä, Ferriprox-valmistetta voidaan käyttää yhdessä deferoksamiinin kanssa vakioannoksena 75 mg/kg/päivä. Enimmäisannos on 100 mg/kg/päivä.

Jos ilmenee raudan aiheuttama sydänsairaus, deferoksamiinihoitoa tulee täydentää Ferriprox-hoidolla 75-100 mg/kg/päivä. Deferoksamiinin valmisteyhteenvetoon tulee tutustua.

Rautaa kelatoivien valmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella potilaille, joilla ferritiinin määrä seerumissa alittaa 500 µg/l, koska rautaa voi poistua liikaa.

Lapset

Saatavilla on vain vähän tietoa deferipronin käytöstä 6–10-vuotiaiden lasten hoitoon, ja tiedot deferipronin käytöstä alle 6-vuotiaiden lasten hoitoon puuttuvat kokonaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ferriprox-valmisteen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Ferriprox-valmisteen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei tunneta.

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 luetelluille apuaineille.
- Aikaisemmat toistuvat neutropeniatapaukset.
- Aikaisempi agranulosytoosi.
- Raskaus (ks. kohta 4.6).
- Rintaruokinta (ks. kohta 4.6).
- Koska ei tunneta mekanisme, jolla deferiproni aiheuttaa neutropenian, potilaiden ei tule ottaa lääkkeitä, joiden tiedetään olevan yhteydessä neutropeniaan tai jotka voivat aiheuttaa agranulosytoosia (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neutropenia/agranulosytoosi

Deferipronin on todettu aiheuttavan neutropeniaa, agranulosytoosi mukaan lukien. Potilaan neutrofiilien määrää on tarkkailtava viikoittain.

Kliinisissä kokeissa viikoittainen neutrofiilien määrän tarkkaileminen on ollut tehokas menetelmä tunnistaa neutropenia ja agranulosytoosi. Nämä episodit päättyivät, kun hoito keskeytettiin. Jos potilaalle kehittyi infektio deferipronihoidon aikana, hoito on keskeytettävä ja neutrofiilien määrää on tarkkailtava useammin. Potilaita on kehoitettava ilmoittamaan lääkäriin heti infektion oireista, kuten kuume, kurkkukipu ja flunssan kaltaiset oireet.

Neutropeniatapausten hoitoon ehdotetaan alla kuvattuja toimenpiteitä. Tällaisen hoitokäytännön tulisi olla järjestetty ennen kuin deferipronin anto aloitetaan yhdellekään potilaalle.

Deferiproni-hoitoa ei pidä aloittaa, jos potilaalla on neutropenia. Agranulosytoosin ja neutropenian vaara on suurempi, jos neutrofiilien absoluuttisen määrän lähtöarvo on pienempi kuin $1,5 \times 10^9/l$.

Neutropeniatapauksissa:

Neuvo potilasta lopettamaan välittömästi deferipronin ja kaikkien muiden lääkkeiden käyttö, jotka voivat aiheuttaa neutropeniaa. Potilasta tulisi kehottaa rajoittamaan kanssakäymistä muiden ihmisten kanssa mahdollisen infektiovaaran vähentämiseksi. Ota täydellinen verenkuva (TVK) ja tumallisten punasolujen osalta korjattu valkosolujen laskenta, neutrofiilien määrä ja verihiutaleiden määrä välittömästi tapauksen diagnosoinnin yhteydessä ja toista ne sen jälkeen päivittäin. On suositeltavaa, että neutropeniasta toipumisen jälkeen otetaan vielä viikoittain TVK, valkosolujen, neutrofiilien ja verihiutaleiden lukumäärä kolmen seuraavan viikon aikana, jotta varmistutaan potilaan täydellisestä toipumisesta. Jos neutropenian yhteydessä todetaan infektioita, tarkoituksenmukaiset viljelyt ja diagnostiset toimenpiteet tulee suorittaa ja asiaankuuluva hoito aloittaa.

Vakavissa neutropenia- tai agranulosytoositapauksissa:

Seuraa yllä olevia ohjeita ja aloita asiaankuuluva hoito, kuten granulosityttiryhmiä stimuloiva kasvutekijä, samana päivänä, jolloin tapaus todetaan; jatka hoitoa päivittäin, kunnes sairaustila asettuu. Tarjoa potilaalle suojaavaa eristystä ja lähetä hänet sairaalahoitoon, jos se on kliinisesti tarpeellista.

Uudelleen altistamisesta on vain vähän tietoa. Siksi uudelleen altistaminen neutropeniatapauksessa ei ole suositeltavaa. Uudelleen altistaminen agranulosytoositapauksessa on vasta-aiheista.

Karsinogeeniset/mutageeniset

Genotoksisuustulosten nojalla deferipronin karsinogeenista potentiaalia ei voida sulkea pois (ks. kohta 5.3).

Plasman Zn^{2+} -pitoisuus

Plasman Zn^{2+} -pitoisuuden seuraaminen ja täydentäminen puutostapauksissa on suositeltavaa.

HIV-positiiviset tai muut heikentyneen immunitietin omaavat potilaat

Deferipronin käytöstä HIV-positiivisten tai muiden immunitietiltaan heikkojen potilaiden hoitoon ei ole saatavilla tietoja. Koska deferipronin käyttö on liitoksissa neutropeniaan ja agranulosytoosiin,

immuunikatopotilaiden hoitoa ei pidä aloittaa, paitsi silloin kun hoidon mahdolliset hyödyt ovat mahdollisia riskejä suuremmat.

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja maksafibroosi

Deferipronin käytöstä potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole tietoja (ks. kohta 5.2). Sellaisten potilaiden hoidossa tulee noudattaa varovaisuutta, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus tai vaikea maksan vajaatoiminta.

Deferipronihoidon aikana tällaisten potilasryhmien munuaisten ja maksan toimintaa on seurattava. Jos seerumin alaniini-aminotransferaasi (ALAT) nousee pysyvästi, deferipronihoidon keskeyttämistä on harkittava.

Talassemiapotilaiden maksafibroosin ja raudan liikavarastoitumisen ja/tai hepatiitti C:n välillä on yhteys. Erityisesti tulee varmistua siitä, että hepatiitti C -potilaiden raudan kelatoituminen on paras mahdollinen. Maksan histologian huolellista tarkkailua suositellaan hoidettaessa näitä potilaita.

Virtsan värjäytyminen

Potilaille tulee kertoa, että rauta-deferiproniyhdisteen erittymisestä johtuen virtsa voi värjäytyä punertavaksi/ruskeaksi.

Neurologiset häiriöt

Lapsilla on havaittu neurologisia häiriöitä annostuksen oltua yli 2,5-kertainen suositukseen verrattuna useiden vuosien ajan, mutta niitä on havaittu myös deferipronin vakioannostuksella. Tätä lääkettä määrääviä muistutetaan, että annostusta yli 100 mg/kg/päivä ei suositella. Deferipronihoito täytyy keskeyttää, jos neurologisia häiriöitä havaitaan (ks. kohta 4.8 ja 4.9).

Yhdistelmähoito muilla rautaa kelatoivilla aineilla

Yhdistelmähoitoa tulee harkita tapauskohtaisesti. Hoitovastetta tulee seurata säännöllisesti, ja haittavaikutuksia tulee tarkkailla huolellisesti. Käytettäessä deferipronia yhdessä deferoksamiinin kanssa on raportoitu kuolemantapauksia ja hengenvaarallisia tilanteita (agranulosytoosin aiheuttamia). Yhdistelmähoitoa deferoksamiinilla ei suositella, jos monoterapia kelatoivalla valmisteella riittää tai ferritiinin määrä seerumissa alittaa 500 µg/l. Ferriprox- ja deferasioksivalmisteiden yhteiskäytöstä on saatavana vain rajoitetusti tietoja. Tätä yhdistelmää on harkittava huolellisesti.

Apuaineet

Ferriprox oraali liuos sisältää Sunset Yellow -väriainetta (E110), joka voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Koska deferipronin aiheuttaman neutropenian mekanismia ei tunneta, potilaiden ei tule ottaa lääkkeitä, joiden tiedetään olevan yhteydessä neutropeniaan tai jotka voivat aiheuttaa agranulosytoosia (ks. kohta 4.3).

Koska deferiproni sitoutuu metallikationeihin, interaktioiden mahdollisuus on olemassa deferipronin ja kolmiarvoisten kationeista riippuvien lääkevalmisteiden kuten alumiinipohjaisten antasidien välillä. Siksi alumiinipohjaisten antasidien ja deferipronin samanaikaista nauttimista ei suositella.

Deferipronin ja C-vitamiinin samanaikaisen käytön turvallisuutta ei ole tutkittu. Deferoksamiinin ja C-vitamiinin välillä raportoitujen mahdollisten haitallisten interaktioiden perusteella suositellaan varovaisuutta, kun deferipronia ja C-vitamiinia annetaan samanaikaisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa riittäviä tietoja deferipronin käyttämisestä raskaana olevien naisten hoitoon. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta.

Hedelmällisessä iässä olevia naisia on neuvottava välttämään raskautta tämän lääkevalmisteen klastogeenisten ja teratogeenisten ominaisuuksien vuoksi. Tällaisia naisia on kehoitettava käyttämään ehkäisyä ja lopettamaan deferipronin käyttäminen, jos he tulevat tai suunnittelevat tulevansa raskaaksi (ks. kohta 4.3).

Rintaruokinta

Ei ole tiedossa, erittyykö deferipronia rintamaitoon. Eläimillä ei ole tehty prenataaleja tai postnataaleja lisääntymistutkimuksia. Imettävien äitien ei tule käyttää deferipronia. Jos hoitoa ei voi välttää, rintaruokinta on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Eläimillä ei ole havaittu vaikutusta hedelmällisyyteen eikä sikiön kehitykseen varhaisvaiheessa (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät kliinisissä tutkimuksissa raportoidut deferipronihoidon haittavaikutukset olivat pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu ja virtsan värjäytyminen, joita raportoitiin esiintyneen yli 10 %:lla potilaista. Vakavin deferipronihoidon haittavaikutus kliinisissä tutkimuksissa oli noin 1 %:lla potilaista esiintynyt agranulosytoosi, joka määriteltiin neutrofiilien absoluuttiseksi määräksi alle tason $0,5 \times 10^9/l$. Lievempää neutropeniaa raportoitiin esiintyneen noin 5 %:lla potilaista.

Luettelo haittavaikutuksista

Haittavaikutuksen esiintymistiheys: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

ELINJÄRJESTELMÄ	HYVIN YLEINEN ($\geq 1/10$)	YLEINEN ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	ESIINTYMISTIHEYS EI TIEDOSSA
Veri ja imukudos		Neutropenia Agranulosytoosi	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Lisääntynyt ruokahalu	
Hermosto		Päänsärky	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Vatsakipu Oksentelu	Ripuli	
Iho ja ihonalainen kudos			Ihottuma Urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos		Nivelkipu	
Munuaiset ja virtsatiet	Virtsan värjäytyminen (kromaturia)		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	
Tutkimukset		Kohonneet maksaentsyymiarvot	

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitu vakavin haittavaikutus deferipronin käytön yhteydessä on agranulosytoosi (neutrofiilejä $< 0,5 \times 10^9/l$) tapauksien määrän ollessa 1,1 % (0,6 tapausta 100 potilashoitovuotta kohden) (ks. kohta 4.4). Vähemmän vaikean neutropenian muodon (neutrofiilejä $< 1,5 \times 10^9/l$) havaittujen tapauksien määrä on 4,9 % (2,5 tapausta 100 potilashoitovuotta kohden). Tätä määrää tulee tarkastella talassemiapotilaissa, varsinkin hypersplenismia potevissa potilaissa, jo muutenkin havaittujen lisääntyneiden neutropeniatapausten valossa.

Ripulia, useimmiten lievää ja ohimenevää, on raportoitu esiintyneen deferiproni-hoitoa saavilla potilailla. Ruuansulatuskanavaan kohdistuvat vaikutukset ovat yleisempiä deferiproni-hoidon alussa ja ne häviävät useimmilta potilailta muutaman viikon kuluessa ilman hoidon keskeyttämistä. Joillekin potilaille voi olla hyödyllistä pienentää deferiproni-annosta ja sen jälkeen suurentaa annos takaisin alkuperäiselle tasolle. Deferiproni-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu esiintyneen myös nivelsairaustapauksia, jotka vaihtelivat vähäisestä kivusta yhdessä tai useammassa nivelessä vaikeaan artriittiin, johon liittyi effuusio ja merkittävä toiminnanvajavuus. Lievät artropatiat ovat yleensä ohimeneviä.

Joillakin deferipronia käyttävillä potilailla on raportoitu esiintyneen maksaentsyymien määrän nousua seerumissa. Suurimmalla osalla näistä potilaista pitoisuuden nousu oli oireetonta ja ohimenevää, ja pitoisuudet palasivat perustasolle ilman deferipronin käytön lopettamista tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.4).

Joissakin potilaissa tapahtui fibroosin etenemistä, mikä oli yhteydessä raudan ylivarastoitumiseen tai hepatiitti C:hen.

Pienelle osalle potilaista on tullut plasman sinkkipitoisuuden laskua, jonka on katsottu johtuvan deferipronista. Pitoisuudet palautuivat normaaleiksi, kun potilaille annettiin sinkin lisäannoksia suun kautta.

Neurologisia häiriöitä, kuten pikkuaivo-oireita, diplopiata, lateraalista silmävärvettä (nystagmus), psykomotorista hidastumista, käsien pakkoliikkeitä ja aksiaalista hypotoniaa, on havaittu lapsilla, joille on potilaan suostumuksella määrätty 2,5-kertaisesti suositellun annoksen 100 mg/kg/päivä ylittävä annos useiden vuosien ajan. Hypotoniaa, epävakautta, kävelykyvyttömyyttä ja hypertoniaa johon on liittynyt kyvyttömyyttä siirtää raajoja on raportoitu lapsilla markkinoille tulon jälkeen käytettäessä deferipronia vakioannoksina. Neurologiset häiriöt lievittyivät progressiivisesti deferipronihoidon keskeyttämisen jälkeen (ks. kohta 4.4 ja 4.9).

Kliinisten kokeiden, markkinoille tulon jälkeen saatujen kokemusten ja julkaistun kirjallisuuden mukaan yhdistelmähoito (deferiproni ja deferoksamiini) turvallisuusprofiili on yhdenmukainen monoterapian kanssa.

Kliinisten kokeiden tuloksista laaditussa turvallisuustietokannassa (1343 potilasvuoden mittainen altistuminen Ferriprox-monoterapialle ja 244 potilasvuoden mittainen altistuminen Ferriprox-valmisteelle ja deferoksamiinille) havaittiin tilastollisesti merkittäviä ($p < 0,05$) eroja haittavaikutusten ilmaantuvuudessa elinjärjestelmissä Sydänhäiriöt, Luusto, lihas- ja sidekudoshäiriöt- sekä Munuais- ja virtsatiehäiriöt. Luusto-, lihas- ja sidekudoshäiriöiden sekä munuais- ja virtsatiehäiriöiden ilmaantuminen oli yhdistelmähoitossa harvinaisempaa kuin monoterapiassa, mutta sydänhäiriöiden ilmaantuminen oli yleisempää yhdistelmähoitossa kuin monoterapiassa. Raportoitujen sydänhäiriöiden suurempi määrä yhdistelmähoitossa kuin monoterapiassa voi johtua aiempien sydänhäiriöiden suuremmasta yleisyydestä yhdistelmähoitoa saavilla potilailla. On suositeltavaa seurata yhdistelmähoitoa saavien potilaiden sydäntapahtumia huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten ilmaantuminen ei eroa merkittävästi kahden ikäryhmän (18 lasta ja 97 aikuista, jotka saivat yhdistelmähoitoa) välillä muutoin kuin artropatian suhteen (11,1 % lapsilla vs. ei yhtään tapausta aikuisilla, $p = 0,02$). Arvioitaessa haittavaikutusten ilmaantuvuutta 100 potilasvuotta kestäneen altistuksen jälkeen havaittiin, että vain ripulia esiintyy enemmän lapsilla (11,1) kuin aikuisilla (2,0, $p = 0,01$).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksista ei ole raportteja. Neurologisia sairauksia (kuten aivokudosoireita, diplopiata, lateraalista nystagmusta, psykomotorista hidastumista, käsien pakkoliikkeitä ja aksiaalista hypotoniaa) on havaittu lapsilla, jotka ovat ottaneet vapaaehtoisesti yli 2,5-kertaisesti suositellun annoksen 100 mg/kg/päivä useiden vuosien ajan. Neurologiset oireet hävisivät vähitellen kun deferipronin käyttö lopetettiin.

Yliannostustapauksessa potilaan tilan kliininen tarkkailu on tarpeellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rautakelaatteja muodostavat aineet, ATC-koodi: V03AC02

Vaikutusmekanismi

Vaikuttava aine on deferiproni (3-hydroksi-1,2-dimetyylipyridiini-4-oni), kaksipaikkainen ligandi, joka sitoutuu rautaan molaarisessa suhteessa 3:1.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kliiniset tutkimukset ovat osoittaneet, että Ferriprox edistää tehokkaasti raudan poistumista ja kolmesti päivässä otettu annos 25 mg/kg voi estää raudan kerääntymisen etenemistä seerumin ferritiinipitoisuuksilla mitattuna talassemiapotilailta, jotka ovat riippuvaisia transfusiohoidosta. Talasemia major -potilailla tehdyistä rautatasapainotutkimuksista saatujen tietojen mukaan Ferriprox-valmisteen samanaikainen käyttö deferoksamiinin kanssa (molempia kelaatiota aiheuttavia aineita annostellaan samana päivänä joko samanaikaisesti tai peräkkäin, esimerkiksi Ferriprox-valmistetta päivällä ja deferoksamiinia illalla) aiheuttaa suurempaa raudan poistumista kuin kumpikaan lääke yksin. Näissä tutkimuksissa Ferriprox-annostus oli alueella 50–100 mg/kg/päivä ja deferoksamiiniannostus 40–60 mg/kg/päivä. Kelaatiohoito ei kuitenkaan mahdollisesti varjele raudan aiheuttamalta elinvauriolta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tutkimuksissa LA16-0102, LA-01 ja LA08-9701, jotka tehtiin verensiirroista riippuville talassemiapotilaille, verrattiin Ferriprox-valmisteen tehoa deferoksamiiniin hallittaessa seerumin ferritiiniä. Ferriprox ja deferoksamiini nettovakauttivat tai vähensivät yhtä tehokkaasti elimistön rautakuormitusta siitä huolimatta, että nämä potilaat saivat rautaa jatkuvasti verensiirroista. Vertailuryhmien regressioanalyysissä ei esiintynyt eroa suhteessa potilaisiin, joilla ferritiinin määrä seerumissa laski ($p > 0,05$).

Myös MRI T2*-kuvantamista käytettiin sydänlihaksen rautakuormituksen selvittämiseksi. Rautaylikuormitus aiheuttaa konsentraatiosta riippuvaista MRI T2*-signaalikatkoa, joten raudan lisääntyminen sydänlihaksessa laskee myokardiumin MRI T2*-arvoja. Alle 20 ms myokardiaaliset MRI T2*-arvot kuvaavat sydämen rautaylikuormitusta. MRI T2*-arvon lisääntyminen hoidon tuloksena osoittaa, että sydäimestä poistuu rautaa. Positiivinen korrelaatio MRI T2*-arvojen ja sydämen toiminnan välillä on dokumentoitu mittaamalla vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF).

Tutkimuksessa LA16-0102 verrattiin Ferriprox-valmisteen tehoa deferoksamiiniin vähennettäessä sydämen rautaylikuormitusta sydämen toiminnan tehostamiseksi LVEF:nä mitattuna verensiirroista

riippuvaisilla talassemiapotilailla. 69 sydämen rautaylikuormituspotilasta, joita oli aikaisemmin hoidettu deferoksamiinilla, satunnaistettiin jatkamaan deferoksamiinihoitoa (keskimääräinen annos 43 mg/kg/päivä, N=31) tai vaihtamaan Ferriprox-hoitoon (keskimääräinen annos 92 mg/kg/päivä, N=29). 12 kuukautta kestäneessä tutkimuksessa Ferriprox vähensi sydämen rautakuormitusta tehokkaammin kuin deferoksamiini. Sydämen T2* parani yli 3 ms Ferriprox-hoitoa saaneilla potilailla. Deferoksamiinihoitoa saaneilla potilailla muutos oli 1 ms. Samalla LVEF lisääntyi perustasosta $3,07 \pm 3,58$ absoluuttista yksikköä (%) Ferriprox-ryhmässä ja $0,32 \pm 3,38$ absoluuttista yksikköä (%) deferoksamiiniryhmässä (ryhmien välinen ero: $p = 0,003$).

Tutkimuksessa LA12-9907 verrattiin eloonjääntä, sydänsairauksien esiintymistä ja niiden etenemistä 129 potilaalla, joiden vaikeaa talasemiaa oli hoidettu vähintään 4 vuotta Ferriprox-valmisteella (N=54) tai deferoksamiinilla (N=75). Sydänperäiset päätepiestet arvioitiin ultraäänikardiografian, EKG:n, New York Heart Associationin luokituksen ja sydänsairauksien aiheuttamina kuolemina. Ensimmäisessä arvioinnissa sydämen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden ryhmissä ei ollut merkitsevää eroa (Ferriprox 13 %, deferoksamiini 16 %). Ensimmäisessä arvioinnissa sydämen vajaatoimintaa sairastavista deferipronihoitoa saaneista potilaista kenenkään sydänsairaus ei ollut pahentunut, mutta neljän deferoksamiinihoitoa saaneen sydänsairaus oli pahentunut (33 %, $p = 0,245$). Uusia sydämen vajaatoimintatapauksia diagnosoitiin 13:lla (20,6 %) deferoksamiinihoitoa saaneella potilaalla ja kahdella (4,3%) Ferriprox-hoitoa saaneella potilaalla. Näillä potilailla ei esiintynyt sydänsairauksia ensimmäisessä arvioinnissa ($p = 0,013$). Kaiken kaikkiaan ensimmäisen ja viimeisen arvioinnin välillä sydämen toiminnan häiriöt muuttuivat vaikeammiksi Ferriprox-hoitoa saaneilla harvemmin kuin deferoksamiinihoitoa saaneilla potilailla (4 % ja 20 %, $p = 0,007$).

Kirjallisuudessa julkaistut tiedot vastaavat Apotex-tutkimusten tuloksia, jotka osoittivat että Ferriprox-hoitoa saaneilla on vähemmän sydänsairauksia ja pitempi odotettavissa oleva elinikä kuin deferoksamiinihoitoa saaneilla potilailla.

Ferriprox- ja deferoksamiiniyhteishoidon tehoa talasemia major -potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet monoterapiaa kelatoivalla aineella (deferoksamiini subkutaanisti) ja joilla oli lievä tai keskivaikea sydämen rautakuormittuma (myokardiaalinen T2* 8–20 ms), tutkittiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Satunnaistamisen jälkeen 32 potilasta sai deferoksamiinia (34,9 mg/kg/päivä 5 päivänä viikossa) ja Ferriprox-valmistetta (75 mg/kg/päivä). 33 potilasta sai deferoksamiinia monoterapiana (43,4 mg/kg/päivä 5 päivänä viikossa). Kun tutkimus oli kestänyt vuoden, yhdistelmähoitoa kelatoivalla aineilla saaneiden potilaiden seerumissa ferritiinin määrä oli vähentynyt merkittävästi enemmän (tasolta 1574 $\mu\text{g/l}$ tasolle 598 $\mu\text{g/l}$) kuin deferoksamiinia monoterapiana saaneilla (tasolta 1379 $\mu\text{g/l}$ tasolle 1146 $\mu\text{g/l}$, $p < 0,001$). Myokardiaalinen rautaylikuormitus väheni MRI T2* -ajan perusteella merkittävästi enemmän (yhdistelmähoitoa saaneille tasolta 11,7 ms tasolle 17,7, deferoksamiinia monoterapiana saaneilla tasolta 12,4 ms tasolle 15,7 ms, $p = 0,02$). Lisäksi raudan konsentroituminen maksaan väheni huomattavasti enemmän MRI T2* -ajan perusteella (yhdistelmähoitoa saaneilla tasolta 4,9 tasolle 10,7 ms ja deferoksamiinia monoterapiana saaneilla tasolta 4,2 ms tasolle 5,0 ms, $p < 0,001$).

Tutkimuksessa LA37-1111 arvioitiin suun kautta otetun yksittäisen terapeuttisen deferiproniannoksen (33 mg/kg) ja supratherapeuttisen deferiproniannoksen (50 mg/kg) vaikutusta sydämen QT-väliin terveillä kohdehenkilöillä. Suurin terapeuttisen annoksen ja plasebon LS-keskiarvojen ero oli 3,01 ms (yksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin yläraja: 5,01 ms). Supratherapeuttisen annoksen ja plaseboannoksen LS-keskiarvojen ero oli 5,23 ms (yksisuuntaisen 95 %:n luottamusvälin yläraja: 7,19 ms). Ferriprox-valmisteen ei havaittu pidentävän QT-väliä merkittävästi.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Deferiproni imeytyy nopeasti maha-suolikanavan yläosasta. Seerumin huippupitoisuudet on saavutettu 45–60 minuutin kuluttua kerta-annoksen antamisesta paastonneille potilaille. Tämä saattaa pitkittyä 2 tuntiin, jos potilaat eivät ole paastonneet.

Ei-paastonneiden potilaiden seerumin huippupitoisuudet 25 mg/kg:n annoksen ottamisen jälkeen ovat olleet alempia (85 µmol/l) kuin paastonneilta potilailta mitatut (126 µmol/l), vaikka imeytyneen lääkkeen määrä ei pienentynyt ruokailun yhteydessä annettaessa.

Biotransformaatio

Deferiproni metaboloituu pääasiassa glukuronidin konjugaatiksi. Tällä metaboliitilla ei ole raudansitomiskykyä deferipronin 3-hydroksiryhmän inaktivaatiosta johtuen. Glukuronidin huippupitoisuudet seerumissa saavutetaan 2–3 tunnin kuluttua deferipronin annosta.

Eliminaatio

Deferiproni eliminoituu ihmisessä pääasiassa munuaisten kautta, ja 75–90 % nautitusta annoksesta on todettu löytyvän virtsasta ensimmäisten 24 tunnin aikana vapaan deferipronin, glukuronidin metaboliitin ja rauta-deferiproniyhdisteen muodossa. Vaihtelevia eliminaation määriä ulosteessa on raportoitu. Eliminaation puoliintumisaika on useimpien potilaiden elimistössä 2–3 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminta

Avoimessa ja satunnaistamattomassa ja rinnakkaisryhmien kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta yksittäisen suun kautta otettava 33 mg/kg:n Ferriprox-annoksen turvallisuudelle, siedettävyydelle ja farmakokinetiikalle. Koehenkilöt jaettiin neljään ryhmään arvioidun glomerulaarisen suodatusnopeuden (eGFR) mukaan: terveet vapaaehtoiset (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60–89 ml/min/1,73 m²), keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15–29 ml/min/1,73 m²). Systeeminen altistuminen deferipronilla ja sen aineenvaihduntatuotteelle deferiproni 3-*O*-glukuronidille arvioitiin PK-parametrien C_{max} ja AUC avulla.

Munuaisten vajaatoiminnan asteesta huolimatta suurin osa Ferriprox-annoksesta erittyi virtsaan ensimmäisten 24 tunnin kuluessa deferiproni-3-*O*-glukuronidina. Munuaisten vajaatoiminnan ei havaittu vaikuttavan merkittävästi systeemiseen altistumiseen deferipronille. Systeeminen altistuminen passiiviselle 3-*O*-glukuronidille kasvoi, kun eGFR väheni. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella Ferriprox-annosta ei tarvitse vähentää potilailla, joilla on munuaisten vajaatoimintaa. Ferriprox-valmisteen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, ei tunneta.

Maksan vajaatoiminta

Avoimessa ja satunnaistamattomassa ja rinnakkaisryhmien kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin maksan vajaatoiminnan vaikutusta yksittäisen suun kautta otettava 33 mg/kg:n Ferriprox-annoksen turvallisuudelle, siedettävyydelle ja farmakokinetiikalle. Koehenkilöt jaettiin kolmeen ryhmään Child-Pugh-luokitusasteiden mukaan: terveet vapaaehtoiset, lievä maksan vajaatoiminta (luokka A: 5–6 pistettä) ja keskivaikea maksan vajaatoiminta (luokka B: 7–9 pistettä). Systeeminen altistuminen deferipronilla ja sen aineenvaihduntatuotteelle deferiproni-3-*O*-glukuronidille arvioitiin PK-parametrien C_{max} ja AUC avulla. Deferipronin AUC-tulokset eivät eronneet hoitoryhmien välillä, mutta C_{max} katosi 20 % koehenkilöillä, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna. Deferiproni-3-*O*-glukuronidin AUC kasvoi 10 % ja C_{max} 20 % koehenkilöillä, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta terveisiin vapaaehtoisiin verrattuna. Yhdellä potilaalla, jolla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, havaittiin akuutti maksa- ja munuaisvaurio. Tämän tutkimuksen tulosten perusteella Ferriprox-annosta ei tarvitse vähentää potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta deferipronin ja deferiproni-3-*O*-glukuronidin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu. Ferriprox-valmisteen farmakokinetiikkaa ja turvallisuutta potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliinisiä tutkimuksia on tehty hiirillä, rotilla, kaniineilla, koirilla ja apinoilla.

Kun tutkittiin eläimiä, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista, ja käytettiin vähintään 100 mg/kg/vrk:n annoksia, yleisimpiä löydöksiä olivat hematologiset vaikutukset, kuten luuytimen solujen vähäisyys ja ääreisverenkierron valkosolujen, punasolujen ja/tai verihiutaleiden määrän lasku.

Kateenkorvan, imukudoksen ja kivensten atrofiaa ja lisämunuaisten hypertrofiaa raportoitiin tulleen vähintään 100 mg/kg/vrk:n annoksilla eläimille, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista.

Eläimille tehtyjä karsinogeenisuustutkimuksia ei ole suoritettu deferipronilla. Deferipronin genotoksista potentiaalia arvioitiin joukossa *in vitro*- ja *in vivo* -kokeita. Deferiproni ei osoittanut suoranaisia mutageenisia ominaisuuksia, mutta se osoitti klastogeenisiä piirteitä *in vitro* -kokeissa ja eläimissä *in vivo*.

Deferiproni oli teratogeeninen ja sikiötoksinen lisääntymistutkimuksissa raskaana olevilla rotilla ja kaniineille, joilla ei ollut raudan liikavarastoitumista, vähintään niin pienillä annoksilla kuin 25 mg/kg/vrk. Vaikutuksia hedelmällisyyteen tai sikiön varhaisvaiheen kehitykseen ei havaittu uros- tai naarasrotilla, joilla ei esiintynyt rautaylikuormitusta ja jotka saivat deferipronia suun kautta enintään 75 mg/kg kahdesti päivässä 28 päivän (urokset) tai 2 viikon ajan (naaraat) ennen parittelua ja tutkimuksen päättämiseen (urokset) tai kantoajan alkuun saakka (naaraat). Kaikki tutkitut annokset vaikuttivat naaraissa estrogeenikiertoon viivästyttäen parittelua.

Prenataalisia tai postnataalisia lisääntymistutkimuksia ei ole tehty eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi
Hydroksietyyliselluloosa
Glyseroli (E422)
Suolahappo, väkevä, pH:n säätäminen
Keinotekoinen kirsikkamakuaine
Piparminttuöljy
Sunset Yellow (E110)
Sukraloosi (E955)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Avattu pakkaus on käytettävä 35 päivän kuluessa.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Polyeteenitereftalaatista (PET) valmistetut pullot, joissa on lapsiturvallinen polypropeenista valmistettu korkki ja mitta-asteikolla varustettu polypropeenista valmistettu kuppi.

Kussakin pakkauksessa on yksi 250 ml:n tai 500 ml:n pullo suun kautta otettavaa liuosta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Ensimmäisen myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 25. elokuuta 1999
Viimeisin uudistamispäivämäärä: 25. elokuuta 2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Rajoitettu lääkemääräys (ks. Liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija lisää pakkauksiin potilas-/hoitajamuistutuskortin. Sen teksti tulee pakkausselosteeseen.

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

100 TABLETIN PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
deferiproni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 500 mg deferipronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/108/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ferriprox 500 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

250 ML:N TAI 500 ML:N PULLOON

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ferriprox 100 mg/ml oraaliliuos
deferiproni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg deferipronia (25 g deferipronia 250 ml:ssä).
Yksi millilitra oraaliliuosta sisältää 100 mg deferipronia (50 g deferipronia 500 ml:ssä).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää Sunset Yellow -väriainetta (E110); lisätietoja on pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

250 ml oraaliliuosta
500 ml oraaliliuosta

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Avattu pakkaus on käytettävä 35 päivän kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE**

Ferriprox 100 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

50 TABLETIN PULLO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit
deferiproni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää 1000 mg deferipronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

50 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

Avattu pakkaus on käytettävä 50 päivän kuluessa.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 30°C.

Pidä pullo tiukasti suljettuna kosteudelta suojaamiseksi.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/99/108/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

Reseptilääke.

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ferriprox 1000 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ferriprox 500 mg kalvopäällysteiset tabletit deferiproni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän esitteen mukana on muistutuskortti potilaalle ja terveydenhoitohenkilöstölle. Irrota ja täytä kortti sekä lue se huolellisesti. Pidä sitä aina mukana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ferriprox on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ferriproxia
3. Miten Ferriproxia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ferriproxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ferriprox on ja mihin sitä käytetään

Ferriprox-valmisteeseen vaikuttava aine on deferiproni. Ferriprox aiheuttaa raudan kelaatiota, eli se poistaa ylimääräistä rautaa elimistöstä.

Ferriprox-valmisteeseen avulla hoidetaan vaikeaa talassemiaa sairastavien potilaiden toistuvista verensiirroista saamaa rautaylikuormitusta, kun hoito kelaatiota aiheuttavalla aineella on vasta-aiheinen tai riittämätön.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ferriproxia

Älä ota Ferriproxia

- jos olet allerginen deferipronille tai Ferriproxin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on esiintynyt toistuvasti neutropeniaa (valkoisten neutrofiiliverisolujen määrän väheneminen)
- jos sinulla on toistuvasti agranulosytoosia (valkoisten verisolujen, mm. neutrofiilien, erittäin alhainen määrä)
- jos otat parhaillaan lääkettä, jonka tiedetään aiheuttavan neutropeniaa tai agranulosytoosia (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Ferriprox”)
- jos olet raskaana tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet

- Ferriproxin vakavin mahdollinen haittavaikutus on valkoisten verisolujen, neutrofiilien, määrän väheneminen. Tätä vaikeana neutropeniana tai agranulosytoosina tunnettua sairaudentilaa on kliinisisissä tutkimuksissa esiintynyt 1–2:lla sadasta Ferriproxia ottaneesta potilaasta. Valkosolut auttavat torjumaan infektioita, joten niiden määrän väheneminen voi aiheuttaa vaikean ja mahdollisesti hengenvaarallisen infektion. Neutropenian tarkkailemiseksi lääkärisi määrää sinut verikokeeseen veresi valkosolumäärän tarkkailemiseksi kerran viikossa, kun käytät Ferriproxia. On erittäin tärkeää, että annat näytteen sovittuina aikoina. Lisätietoja on tämän esitteen mukana

- tulevassa muistutuskortissa potilaalle ja terveydenhoitohenkilöstölle. Jos saat kuumetta, kurkkukipua tai flunssan kaltaisia infektion oireita, ota heti yhteys lääkäriin.
- Jos olet HIV-positiivinen tai sinulla on vaikea maksan toimintahäiriö, lääkäri voi määrätä lisätutkimuksia.

Lääkärisi kutsuu Sinut myös kokeisiin kehon raudan varastoitumisen tarkkailua varten. Lisäksi hän voi pyytää, että Sinulta otetaan maksabiopsioita (kudosnäytteitä maksasta).

Muut lääkevalmisteet ja Ferriprox

Älä ota lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan neutropeniaa tai agranulosytoosia. Lisätietoja on kohdassa Älä ota Ferriproxia. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Älä käytä alumiinipohjaisia lääkkeitä vatsan liukahappoisuutta vastaan Ferriproxin käytön aikana.

Keskustele lääkärin tai farmaseutin kanssa C-vitamiinin käyttämisestä Ferriprox-lääkityksen aikana.

Raskaus ja imetys

Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos yrität tulla raskaaksi. Tämä lääke voi vahingoittaa vauvaasi vakavasti. Sinun tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Ferriproxin käytön aikana. Kysy lääkäriltäsi, mikä menetelmä on Sinulle sopivin. Jos tulet raskaaksi Ferriproxin käytön aikana, lopeta lääkkeen ottaminen välittömästi ja kerro siitä lääkärillesi.

Älä käytä Ferriproxia, jos imetät. Lisätietoja on tämän esitteen mukana tulevassa muistutuskortissa potilaalle ja terveydenhoitohenkilöstölle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei merkityksellinen.

3. Miten Ferriproxia otetaan

Käytä tätä lääkevalmistetta juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Ottamasi Ferriproxin määrä riippuu painostasi. Tavanomainen annos on 25 mg/kg kolmesti päivässä kokonaisannoksen päivää kohti ollessa 75 mg/kg/vrk. Päivän kokonaisannoksen ei tulisi ylittää 100 mg/kg/vrk. Ota ensimmäinen annoksesi aamulla. Ota toinen annoksesi keskipäivällä. Ota kolmas annoksesi illalla. Ferriprox voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai muulloin; sinun on kuitenkin ehkä helpompi muistaa lääkkeesi ottaminen, jos otat sen ruokailun yhteydessä.

Jos otat enemmän Ferriproxia kuin sinun pitäisi

Ferriproxin akuuteista yliannostustapauksista ei ole ilmoituksia. Jos olette vahingossa ottaneet normaalia annosta suuremman lääkeannoksen, ottakaa yhteyttä lääkäriinne.

Jos unohdat ottaa Ferriproxia

Ferriprox on tehokkainta, jos et unohda yhtään annosta. Jos kuitenkin unohdat yhden annoksen, ota se heti, kun muistat ja ota seuraava annoksesi sille säännöllisesti määrättyinä aikana. Jos unohdat useamman kuin yhden annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kertaannoksen, vaan jatka normaalia säännöllistä aikatauluasi. Älä muuta päivittäistä annostasi neuvottelematta siitä ensin lääkärisi kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ferriproxin vakavin haittavaikutus on valkoisten verisolujen määrän väheneminen (neutropenia). Tätä vaikeana neutropeniana tai agranulosytoosina tunnettua sairaudentilaa on kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt noin 1–2:lla sadasta Ferriproxia ottaneesta potilaasta. Veren valkosolujen määrän väheneminen voi aiheuttaa vakavan ja mahdollisesti hengenvaarallisen infektion Jos saat kuumetta, kurkkukipua tai flunssan kaltaisia infektion oireita, ota heti yhteys lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (mahdollisia useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Vatsakipu
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Virtsan värin muuttuminen punertavaksi tai ruskeaksi

Jos sinulle tulee pahoinvointia tai oksentelua, Ferriprox kannattaa ottaa yhdessä ruoan kanssa. Virtsan värjäytyminen on hyvin yleinen haittavaikutus. Se ei ole vaarallista.

Yleiset haittavaikutukset (mahdollisia enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Veren valkosolujen määrän väheneminen (agranulosytoosi ja neutropenia)
- Päänsärky
- Ripuli
- Maksan entsyymien määrän kohoaminen veressä
- Uupumus
- Ruokahalun lisääntyminen

Yleisyyttä ei tiedetä (yleisyyttä ei voi arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella)

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai nokkosihottuma

Nivelkiput vaihtelivat lievistä kivuista yhden tai usean nivelen vakaviin kipuihin, Useimmissa tapauksissa kivut poistuivat, kun potilaat jatkoivat Ferriproxin käyttämistä.

Neurologisia häiriöitä, kuten vapinaa, kävelemishäiriöitä, kahtena näkemistä, tahdonvastaisia lihasten supistumisia ja ongelmia liikkeen koordinoimisessa, on raportoitu lapsilla, joille on potilaan suostumuksella määrätty yli kaksinkertaisesti suositeltu annostus 100 mg/kg/päivässä ylittävä annos useiden vuosien ajan. Lisäksi niitä on havaittu lapsilla, jotka käyttävät deferipronia vakioannostuksella. Nämä oireet ovat kadonneet lapsilla Ferriprox-hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ferriproxin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. EXP jälkeen.

Säilytä alle 30 °C.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ferriprox sisältää

Vaikuttava aine on deferiproni. Yhdessä 500 mg:n tabletissa on 500 mg deferipronia.

Muut aineet ovat: *Tabletin ydin:* Mikrokiteinen selluloosa, Magnesiumstearaatti, Kolloidinen piidioksidi. *Tabletin päällyste:* Hypromelloosi, Makrogoli, Titaanidioksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Ferriprox 500 mg -tabletit ovat valkoisia/harmaan valkoisia, kapselin muotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on toiselle puolelle painettu ”APO” ja ”500”, toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletit ovat jakourteisia ja puolitettavia. Ferriprox on pakattu 100 tablettia sisältäviin pulloihin.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistusluvan haltija:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ferriprox 100 mg/ml oraaliliuos deferiproni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän esitteen mukana on muistutuskortti potilaalle ja terveydenhoitohenkilöstölle. Irrota ja täytä kortti sekä lue se huolellisesti. Pidä sitä aina mukana.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ferriprox on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ferriproxia
3. Miten Ferriproxia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ferriproxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ferriprox on ja mihin sitä käytetään

Ferriprox-valmisteeseen vaikuttava aine on deferiproni. Ferriprox aiheuttaa raudan kelaatiota, eli se poistaa ylimääräistä rautaa elimistöstä.

Ferriprox-valmisteeseen avulla hoidetaan vaikeaa talassemiaa sairastavien potilaiden toistuvista verensiirroista saamaa rautaylikuormitusta, kun hoito kelaatiota aiheuttavalla aineella on vasta-aiheinen tai riittämätön.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ferriproxia

Älä ota Ferriproxia

- jos olet allerginen (yliherkkä) deferipronille tai Ferriproxin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos sinulla on esiintynyt toistuvasti neutropeniaa (valkoisten neutrofiiliverisolujen määrän väheneminen)
- jos sinulla on toistuvasti agranulosytoosia (valkoisten verisolujen, mm. neutrofiilien, erittäin alhainen määrä)
- jos otat parhaillaan lääkettä, jonka tiedetään aiheuttavan neutropeniaa tai agranulosytoosia (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Ferriprox”)
- jos olet raskaana tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet

- Ferriproxin vakavin mahdollinen haittavaikutus on valkoisten verisolujen, neutrofiilien, määrän väheneminen. Tätä vaikeana neutropeniana tai agranulosytoosina tunnettua sairaudentilaa on kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt 1–2:lla sadasta Ferriproxia ottaneesta potilaasta. Valkosolut auttavat torjumaan infektioita, joten niiden määrän väheneminen voi aiheuttaa vaikean ja mahdollisesti hengenvaarallisen infektion. Neutropenian tarkkailemiseksi lääkärisi määrää sinut verikokeeseen veresi valkosolumäärän tarkkailemiseksi kerran viikossa, kun käytät Ferriproxia.

On erittäin tärkeää, että annat näytteen sovittuina aikoina. Lisätietoja on tämän esitteen mukana tulevassa muistutuskortissa potilaalle ja terveydenhoitohenkilöstölle. Jos saat kuumetta, kurkkukipua tai flunssan kaltaisia infektion oireita, ota heti yhteys lääkäriin.

- Jos olet HIV-positiivinen tai sinulla on vaikea maksan toimintahäiriö, lääkäri voi määrätä lisätutkimuksia.

Lääkärisi kutsuu Sinut myös kokeisiin kehon raudan varastoitumisen tarkkailua varten. Lisäksi hän voi pyytää, että Sinulta otetaan maksabiopsioita (kudosnäytteitä maksasta).

Muut lääkevalmisteet ja Ferriprox

Älä ota lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan neutropeniaa tai agranulosytoosia. Lisätietoja on kohdassa Älä ota Ferriproxia. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Älä käytä alumiinipohjaisia lääkkeitä vatsan liukahappoisuutta vastaan Ferriproxin käytön aikana.

Keskustele lääkärin tai farmaseutin kanssa C-vitamiinin käyttämisestä Ferriprox-lääkityksen aikana.

Raskaus ja imetys

Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos yrität tulla raskaaksi. Tämä lääke voi vahingoittaa vauvaasi vakavasti. Sinun tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Ferriproxin käytön aikana. Kysy lääkäriltäsi, mikä menetelmä on Sinulle sopivin. Jos tulet raskaaksi Ferriproxin käytön aikana, lopeta lääkkeen ottaminen välittömästi ja kerro siitä lääkärillesi.

Älä käytä Ferriproxia, jos imetät. Lisätietoja on tämän esitteen mukana tulevassa muistutuskortissa potilaalle ja terveydenhoitohenkilöstölle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei merkityksellinen.

Ferriprox-oraaliliuos sisältää Sunset Yellow -väriainetta (E110)

Sunset Yellow -väriaine (E110) voi aiheuttaa allergisia reaktioita.

3. Miten Ferriproxia otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Ottamasi Ferriproxin määrä riippuu painostasi. Tavanomainen annos on 25 mg/kg kolmesti päivässä kokonaisannoksen päivää kohti ollessa 75 mg/kg. Päivän kokonaisannoksen ei tulisi ylittää 100 mg/kg. Mittaa lääkärisi määräämä määrä lääkettä mittakupin avulla. Ota ensimmäinen annoksesi aamulla. Ota toinen annoksesi keskipäivällä. Ota kolmas annoksesi illalla. Ferriprox voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai muulloin; sinun on kuitenkin ehkä helpompi muistaa lääkkeesi ottaminen, jos otat sen ruokailun yhteydessä.

Jos otat enemmän Ferriproxia kuin sinun pitäisi

Ferriproxin akuuteista yliannostustapauksista ei ole ilmoituksia. Jos olette vahingossa ottaneet normaalia annosta suuremman lääkeannoksen, ottakaa yhteyttä lääkäriinne.

Jos unohdat ottaa Ferriproxia

Ferriprox on tehokkainta, jos et unohda yhtään annosta. Jos kuitenkin unohdat yhden annoksen, ota se heti, kun muistat ja ota seuraava annoksesi sille säännöllisesti määrättyinä aikoina. Jos unohdat useamman kuin yhden annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kertaannoksen, vaan jatka normaalia säännöllistä aikatauluasi. Älä muuta päivittäistä annostasi neuvottelematta siitä ensin lääkärisi kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ferriproxin vakavin haittavaikutus on valkoisten verisolujen määrän väheneminen (neutropenia). Tätä vaikeana neutropeniana tai agranulosytoosina tunnettua sairaudentilaa on kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt noin 1–2:lla sadasta Ferriproxia ottaneesta potilaasta. Veren valkosolujen määrän väheneminen voi aiheuttaa vakavan ja mahdollisesti hengenvaarallisen infektion Jos saat kuumetta, kurkkukipua tai flunssan kaltaisia infektion oireita, ota heti yhteys lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (mahdollisia useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Vatsakipu
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Virtsan värin muuttuminen punertavaksi tai ruskeaksi

Jos sinulle tulee pahoinvointia tai oksentelua, Ferriprox kannattaa ottaa yhdessä ruoan kanssa. Virtsan värjäytyminen on hyvin yleinen haittavaikutus. Se ei ole vaarallista.

Yleiset haittavaikutukset (mahdollisia enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Veren valkosolujen määrän väheneminen (agranulosytoosi ja neutropenia)
- Päänsärky
- Ripuli
- Maksan entsyymien määrän kohoaminen veressä
- Uupumus
- Ruokahalun lisääntyminen

Yleisyyttä ei tiedetä (yleisyyttä ei voi arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella)

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai nokkosihottuma

Nivelkiput vaihtelivat lievistä kivuista yhden tai usean nivelen vakaviin kipuihin, Useimmissa tapauksissa kivut poistuivat, kun potilaat jatkoivat Ferriproxin käyttämistä.

Neurologisia häiriöitä, kuten vapinaa, kävelemishäiriöitä, kahtena näkemistä, tahdonvastaisia lihasten supistumisia ja ongelmia liikkeen koordinoimisessa, on raportoitu lapsilla, joille on potilaan suostumuksella määrätty yli kaksinkertaisesti suositeltu annostus 100 mg/kg/päivässä ylittävä annos useiden vuosien ajan. Lisäksi niitä on havaittu lapsilla, jotka käyttävät deferipronia vakioannostuksella. Nämä oireet ovat kadonneet lapsilla Ferriprox-hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ferriproxin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. EXP jälkeen.

Avattu pakkaus on käytettävä 35 päivän kuluessa. Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa valolta suojaamiseksi.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ferriprox sisältää

Vaikuttava aine on deferiproni. Yksi millilitra suun kautta otettavaa nestettä sisältää 100 mg deferipronia.

Muut aineet ovat: puhdistettu vesi; hydroksietyyliselluloosa, glyseroli (E422); väkevä suolahappo (pH:n säätäminen), keinotekoinen kirsikka-aromi, piparminttuöljy, Sunset Yellow (E110), sukraloosi (E955).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Ferriprox oraali-liuos on kirkasta ja punaoranssia. Se on pakattu 250 ml:n tai 500 ml:n pulloon.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistusluvan haltija:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ferriprox 1000 mg kalvopäällysteiset tabletit deferiproni

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti, ennen kuin aloitat lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän esitteen mukana on muistutuskortti potilaalle ja terveydenhoitohenkilöstölle. Irrota ja täytä kortti sekä lue se huolellisesti. Pidä sitä aina mukanasasi.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ferriprox on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ferriproxia
3. Miten Ferriproxia otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ferriproxin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ferriprox on ja mihin sitä käytetään

Ferriprox-valmisteeseen vaikuttava aine on deferiproni. Ferriprox aiheuttaa raudan kelaatiota, eli se poistaa ylimääräistä rautaa elimistöstä.

Ferriprox-valmisteeseen avulla hoidetaan vaikeaa talassemiaa sairastavien potilaiden toistuvista verensiirroista saamaa rautaylikuormitusta, kun hoito kelaatiota aiheuttavalla aineella on vasta-aiheinen tai riittämätön.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ferriproxia

Älä ota Ferriproxia

- jos olet allerginen deferipronille tai Ferriproxin jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on esiintynyt toistuvasti neutropeniaa (valkoisten neutrofiiliverisolujen määrän väheneminen)
- jos sinulla on toistuvasti agranulosytoosia (valkoisten verisolujen, mm. neutrofiilien, erittäin alhainen määrä)
- jos otat parhaillaan lääkettä, jonka tiedetään aiheuttavan neutropeniaa tai agranulosytoosia (ks. kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Ferriprox”)
- jos olet raskaana tai imetät.

Varoitukset ja varotoimet

- Ferriproxin vakavin mahdollinen haittavaikutus on valkoisten verisolujen, neutrofiilien, määrän väheneminen. Tätä vaikeana neutropeniana tai agranulosytoosina tunnettua sairautentilaa on kliinisisissä tutkimuksissa esiintynyt 1–2:lla sadasta Ferriproxia ottaneesta potilaasta. Valkosolut auttavat torjumaan infektioita, joten niiden määrän väheneminen voi aiheuttaa vaikean ja mahdollisesti hengenvaarallisen infektion. Neutropenian tarkkailemiseksi lääkärisi määrää sinut verikokeeseen veresi valkosolumäärän tarkkailemiseksi kerran viikossa, kun käytät Ferriproxia. On erittäin tärkeää, että annat näytteen sovittuina aikoina. Lisätietoja on tämän esitteen mukana

- tulevassa muistutuskortissa potilaalle ja terveydenhoitohenkilöstölle. Jos saat kuumetta, kurkkukipua tai flunssan kaltaisia infektion oireita, ota heti yhteys lääkäriin.
- Jos olet HIV-positiivinen tai sinulla on vaikea maksan toimintahäiriö, lääkäri voi määrätä lisätutkimuksia.

Lääkärisi kutsuu Sinut myös kokeisiin kehon raudan varastoitumisen tarkkailua varten. Lisäksi hän voi pyytää, että Sinulta otetaan maksabiopsioita (kudosnäytteitä maksasta).

Muut lääkevalmisteet ja Ferriprox

Älä ota lääkkeitä, joiden tiedetään aiheuttavan neutropeniaa tai agranulosytoosia. Lisätietoja on kohdassa Älä ota Ferriproxia. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä.

Älä käytä alumiinipohjaisia lääkkeitä vatsan liukahappoisuutta vastaan Ferriproxin käytön aikana.

Keskustele lääkärin tai farmaseutin kanssa C-vitamiinin käyttämisestä Ferriprox-lääkityksen aikana.

Raskaus ja imetys

Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos yrität tulla raskaaksi. Tämä lääke voi vahingoittaa vauvaasi vakavasti. Sinun tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Ferriproxin käytön aikana. Kysy lääkäriltäsi, mikä menetelmä on Sinulle sopivin. Jos tulet raskaaksi Ferriproxin käytön aikana, lopeta lääkkeen ottaminen välittömästi ja kerro siitä lääkärillesi.

Älä käytä Ferriproxia, jos imetät. Lisätietoja on tämän esitteen mukana tulevassa muistutuskortissa potilaalle ja terveydenhoitohenkilöstölle.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei merkityksellinen.

3. Miten Ferriproxia otetaan

Käytä tätä lääkettä juuri sen verran kuin lääkärisi on määrännyt. Tarkista annostusohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Ottamasi Ferriproxin määrä riippuu painostasi. Tavanomainen annos on 25 mg/kg kolmesti päivässä kokonaisannoksen päivää kohti ollessa 75 mg/kg. Päivän kokonaisannoksen ei tulisi ylittää 100 mg/kg. Ota ensimmäinen annoksesi aamulla. Ota toinen annoksesi keskipäivällä. Ota kolmas annoksesi illalla. Ferriprox voidaan ottaa ruokailun yhteydessä tai muulloin; sinun on kuitenkin ehkä helpompi muistaa lääkkeesi ottaminen, jos otat sen ruokailun yhteydessä.

Jos otat enemmän Ferriproxia kuin sinun pitäisi

Ferriproxin akuuteista yliannostustapauksista ei ole ilmoituksia. Jos olette vahingossa ottaneet normaalia annosta suuremman lääkeannoksen, ottakaa yhteyttä lääkäriinne.

Jos unohdat ottaa Ferriproxia

Ferriprox on tehokkainta, jos et unohda yhtään annosta. Jos kuitenkin unohdat yhden annoksen, ota se heti, kun muistat ja ota seuraava annoksesi sille säännöllisesti määrättyinä aikana. Jos unohdat useamman kuin yhden annoksen, älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kertaannoksen, vaan jatka normaalia säännöllistä aikatauluasi. Älä muuta päivittäistä annostasi neuvottelematta siitä ensin lääkärisi kanssa.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, Ferriprox voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ferriproxin vakavin haittavaikutus on valkoisten verisolujen määrän väheneminen (neutropenia). Tätä vaikeana neutropeniana tai agranulosytoosina tunnettua sairaudentilaa on kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt noin 1–2:lla sadasta Ferriproxia ottaneesta potilaasta. Veren valkosolujen määrän väheneminen voi aiheuttaa vakavan ja mahdollisesti hengenvaarallisen infektion Jos saat kuumetta, kurkkukipua tai flunssan kaltaisia infektion oireita, ota heti yhteys lääkäriin.

Hyvin yleiset haittavaikutukset (mahdollisia useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Vatsakipu
- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Virtsan värin muuttuminen punertavaksi tai ruskeaksi

Jos sinulle tulee pahoinvointia tai oksentelua, Ferriprox kannattaa ottaa yhdessä ruoan kanssa. Virtsan värjäytyminen on hyvin yleinen haittavaikutus. Se ei ole vaarallista.

Yleiset haittavaikutukset (mahdollisia enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Veren valkosolujen määrän väheneminen (agranulosytoosi ja neutropenia)
- Päänsärky
- Ripuli
- Maksan entsyymien määrän kohoaminen veressä
- Uupumus
- Ruokahalun lisääntyminen

Yleisyyttä ei tiedetä (yleisyyttä ei voi arvioida käytettävissä olevien tietojen perusteella)

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai nokkosihottuma

Nivelkiput vaihtelivat lievistä kivuista yhden tai usean nivelen vakaviin kipuihin, Useimmissa tapauksissa kivut poistuivat, kun potilaat jatkoivat Ferriproxin käyttämistä.

Neurologisia häiriöitä, kuten vapinaa, kävelemishäiriöitä, kahtena näkemistä, tahdonvastaisia lihasten supistumisia ja ongelmia liikkeen koordinoimisessa, on raportoitu lapsilla, joille on potilaan suostumuksella määrätty yli kaksinkertaisesti suositeltu annostus 100 mg/kg/päivässä ylittävä annos useiden vuosien ajan. Lisäksi niitä on havaittu lapsilla, jotka käyttävät deferipronia vakioannostuksella. Nämä oireet ovat kadonneet lapsilla Ferriprox-hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ferriproxin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. EXP jälkeen. Säilytä alle 30 °C. Pidä pullo tiukasti suljettuna kosteudelta suojaamiseksi. Avattu pakkaus on käytettävä 50 päivän kuluessa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ferriprox sisältää

Vaikuttava aine on deferiproni. Yhdessä 1000 mg:n tabletissa on 1000 mg deferipronia.

Muut aineet: *Tabletin ydin*: Metyyliselluloosa, Krosprovidoni, Magnesiumstearaatti. *Tabletin päällyste*: Hypromelloosi, Hydroksipropyyliselluloosa, Makrogoli, Titaanidioksidi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Ferriprox 1000 mg -tabletit ovat valkoisia/harmaan valkoisia, kapselin muotoisia, kalvopäällysteisiä tabletteja, joihin on toiselle puolelle painettu ”APO” ja ”1000”, toisella puolella ei ole merkintöjä. Tabletit ovat jakourteisia ja puolitettavia. Ferriprox on pakattu 50 tablettia sisältäviin pulloihin.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

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

Valmistusluvan haltija:

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi .

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta
<http://www.ema.europa.eu>.

POTILAAN TAI HOITAJAN MUISTUTUSKORTTI

<p>((Front Cover)) Tärkeä turvallisuusmuistutus Ferriproxia (deferiproni) ottaville potilaille</p> <p>Lääkkeen määrännyt lääkäri: _____</p> <p>Puhelin: _____</p>	<p>((Back cover)) HEDELMÄLLISESSÄ IÄSSÄ OLEVILLE NAISILLE</p> <p>Älä ota Ferriproxia, jos olet raskaana tai jos yrität tulla raskaaksi. Raskauden aikana käytetty Ferriprox voi vahingoittaa syntymätöntä vauvaasi vakavasti.</p> <p>Sinun tulee käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Ferriproxin käytön aikana. Kysy lääkäriltäsi, mikä menetelmä on Sinulle sopivin. Jos tulet raskaaksi Ferriproxin käytön aikana, lopeta lääkkeen ottaminen välittömästi ja kerro siitä lääkärillesi. Älä käytä Ferriproxia, jos imetät.</p>
<p>((Inside 1)) VEREN VALKOSOLUMÄÄRÄN TARKKAILEMINEN KÄYTETTÄESSÄ FERRIPROXIA</p> <p>On olemassa vähäinen agranulosytoosin kehittymisen mahdollisuus otettaessa Ferriproxia. Tällöin veren valkosolujen määrä laskee erittäin alhaiseksi, jolloin voi aiheutua vakava infektio. Vaikka agranulosytoosia esiintyy vain 1–2 käyttäjällä sadasta, verta on syytä tarkkailla säännöllisesti.</p>	<p>((Inside 2)) Tee seuraavat toimet:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Verikokeet on tutkittava viikoittain.2. Jos saat kuumetta, kurkkukipua tai flunssan kaltaisia oireita, ota heti yhteys lääkäriin.