

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferiprone Lipomed 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg deferiprooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Valged või valkjad läikivad ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid. Tableti mõõtmed on 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm ja sellel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Annustamine

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

Ööpäevase annuse 75 mg/kg saavutamiseks kasutada soovitatud tablettide arvu sõltuvalt patsiendi kehakaalust. Kehakaal on antud 10 kg vahedega.

Deferiprone Lipomed 500 mg õhukese polümeerikattega tablettide annustamise tabel.

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

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

Annustamise kohandamine

Deferiprone Lipomedi organismi rauasisaldust vähendavat toimet mõjutab otseselt annuse suurus ning raua ülekoormuse määr. Pärast ravi alustamist Deferiprone Lipomediga on soovitatav jälgida iga kahekolme kuu tagant vereseerumi ferritiini kontsentratsiooni ja teisi organismi rauakoormuse näitajaid, et hinnata kelatsioonirežiimi tõhusust organismi rauakoormuse juhtimisel. Annustamist tuleb kohandada vastavalt konkreetse patsiendi reaktsioonile ja ravieesmärkidele (organismi rauasisalduse säilitamine või vähendamine). Deferiprooniga ravi katkestamist tuleb kaaluda juhul, kui vereseerumi ferritiin langeb alla 500 µg/l.

Annuse kohandamine kasutamisel koos teiste raua kelaativate ainetega

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

Rauast põhjustatud südamepuudulikkuse korral tuleb deferoksamiiniga ravile lisada Deferiprone Lipomedi annuses 75...100 mg/kg/päevas. Tutvuge deferoksamiini ravimi omaduste kokkuvõttega.

Rauda kelaativaid aineid ei soovitata kasutada samaaegselt patsientidel, kelle vereseerumi ferritiini tase on vähem kui 500 µg/l, kuna sellega võib kaasneda liigne raua eemaldamine (vt lõik 4.4).

Patsientide erirühmad

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Lapsed

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

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.
- Anamneesis korduvad neutropeenia episoodid.
- Anamneesis agranulotsütoos.
- Rasedus (vt lõik 4.6)
- Imetamine (vt lõik 4.6)
- Kuna deferiprooni kasutamisest põhjustatud neutropeenia mehhanism ei ole teada, ei tohi patsiendid kasutada neutropeeniaga seostatavaid ravimeid või ravimeid, mis võivad põhjustada agranulotsütoosi (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Neutropeenia/agranulotsütoos

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

Neutrofiilide absoluutarvu jälgimise sageduse muutmist iganädalasest jälgimisest jälgimiseks vereülekande visiitide ajal pärast 12 kuud deferiprooniga ravi tuleb kaaluda igal patsiendil eraldi, tuginedes arsti hinnangule patsiendi arusaamise kohta riski minimeerimiseks vajalike meetmete osas ravi ajal (vt allpool lõik 4.4).

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

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

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

Patsientidele, kellel on diagnoositud neutropeenia, ei tohi määrata deferiproonravi. Agranulotsütoosi ja neutropeenia risk on suurem, kui ANA on ravi alguses väiksem kui $1,5 \cdot 10^9/l$.

Neutropeenia juhtude puhul (ANA < $1,5 \times 10^9/l$ ja > $0,5 \times 10^9/l$)

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

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

Järgida eelnevalt kirjeldatud juhendit ning ordneerida vastav ravi, näiteks granulotsüütide produktsiooni stimuleeriva faktoriga. Alustada raviga samal päeval, kui neutropeenia või agranulotsütoos on avastatud. Ravimit manustada kord päevas normaalse neutrofiilide hulga taastumiseni. Patsient isoleerida ja kliinilise näidustuse olemasolul hospitaliseerida.

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

Kartsinogeensus/mutageensus

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

Zn²⁺ kontsentratsioon plasmas

Soovitatakse jälgida ka plasma Zn²⁺-sisaldust ning selle vaeguse puhul määrata asendusravi.

HIV-positiivsed või muul põhjusel immunosupresseeritud patsiendid

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

Neeru- või maksakahjustus ja maksafibroos

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

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

Uriini värvuse muutus

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

Neuroloogilised häired

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

Samaaegne kasutamine teiste rauda kelaativate ainetega

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

Abiained

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tabletis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

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

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

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Loomkatsed ei näita toimet fertiilsusele ega varasele lootearengule (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimpreparaat ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete tabel

Allpool on loetletud kõrvaltoimed organsüsteemi klassi ja esinemissageduse alusel ning esinemissagedus on rühmitatud: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Kõrvaltoimed on igas sageduserühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Sagedus teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Agranulotsütoos Neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired		Suurenenud söögiisu	
Närvisüsteemi häired		Peavalu	
Seedetrakti häired	Oksendamine Iiveldus Kõhuvalu	Diarröa	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Lööve Urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Artralgia	
Neerude ja kuseteede häired	Uriini värvuse muutus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus	
Uuringud		Maksaensüümide aktiivsuse tõus	

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ilmnenud tõsiseim negatiivne deferiprooni kõrvaltoime on agranulotsütoos (neutrofiile $< 0,5 \cdot 10^9/l$), mille esinemissagedus on 1,1% (0,6 juhtu 100 ravitud patsiendi kohta aastas (vt lõik 4.4)). Süsteemse raualiiaga patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute koondandmed näitavad, et 63% agranulotsütoosi episoodidest tekkis esimese kuue ravikuu jooksul, 74% esimese aasta jooksul ja 26% ühe aasta jooksul pärast ravi. Kliinilistes uuringutes oli mediaanne aeg agranulotsütoosi esimese episoodi tekkeni 190 päeva (vahemikus 22 päeva...17,6 aastat) ja mediaanne kestus 10 päeva. Surmaga lõppevaid tulemusi täheldati 8,3% agranulotsütoosi juhtude puhul kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal.

Neutropeenia kergemate, leukopeeniana klassifitseeritud juhtude (neutrofiile $< 1,5 \cdot 10^9/l$) oli 4,9% (2,5 juhtu 100 patsiendiaasta kohta). Seejuures tuleb silmas pidada, et talasseemiaga patsientidel (eriti hüpersplenismi esinemisel) esineb ka ilma ravita sagedamini neutropeeniat.

Patsientidel, keda ravitakse deferiprooniga, on täheldatud kõhulahtisust, mis on enamasti kerge ning mööduv. Gastrointestinaalsed kõrvalnähud esinevad sagedamini deferiprooniga ravi alguses ja taanduvad enamusel patsientidest mõne nädala jooksul ravi katkestamata. Mõnedel patsientidel võib kõrvalnähtude tõttu osutada vajalikuks ravimannuse vähendamine ja seejärel uuesti järk-järguline suurendamine esialgse annuseni. Deferiprooniga ravitud patsientidel on esinenud ka artropaatiad, mis varieerusid kergest valust ühes või mitmes liigeses kuni raske artriidini. Kerged artropaatiad on üldjuhul mööduvad.

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

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

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

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle 2,5 korra soovitatavat maksimaalset annust 100 mg/kg/ööpäevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (näiteks tserebellaarsed sümptomid, diploopia, lateraalne nüstagm, psühhomotoorne pidurdus, käeliigutused ja aksiaalne hüpotoonia). Turuletulekujärgselt on deferiprooni standardannust saanud lastel teatatud hüpotoonia, ebastabiilsuse, kõndimisvõimetuse ja jäsemete piiratud liikuvusega hüpotoonia juhtudest. Pärast deferiprooni manustamise katkestamist need sümptomid järk-järgult taandusid (vt lõigud 4.4 ja 4.9).

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

Andmed kliiniliste uuringute ohutusosalastest andmebaasidest (1343 patsiendiaastat ekspositsiooniga deferiprooni monoterapiale ja 244 patsiendiaastat ekspositsiooniga deferiproonile ja deferoksamiinile) näitasid statistiliselt olulisi ($p < 0,05$) erinevusi kõrvalnähtude esinemise osas tuginedes organsüsteemi klassile jaotistes „Südame häired“, „Lihaskoe ja sidekoe kahjustused“ ning „Neerude ja kuseteede häired“. Esinemine oli harvem jaotistes „Lihaskoe ja sidekoe kahjustused“ ning „Neerude ja kuseteede häired“ kombinatsioonravi puhul võrreldes monoterapiaga, samal ajal kui jaotises „Südame häired“ oli esinemine sagedam kombinatsioonravi puhul võrreldes monoterapiaga. Kombinatsioonravi ajal monoterapiast suurem „Südame häired“ esinemise sagedus oli võimalik tulenevalt suuremast esinemisest eelnevalt südamehäiretest kombinatsioonravi saanud patsientidel. Õigustatud on kombinatsioonravi saavate patsientide tähelepanelik jälgimine, kui neil esineb südame töö häireid (vt lõik 4.4).

Lapsed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Üleannustamise korral on vajalik patsiendi hoolikas jälgimine.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kõik teised raviained, raudkelaate moodustavad ained, ATC-kood: V03AC02.

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

Kliinilised uuringud on näidanud, et deferiproon soodustab efektiivselt raua ekskretsiooni ning väldib annuses 25 mg/kg 3 korda ööpäevas raua akumulatsiooni. Seda on hinnatud seerumi ferritiini alusel transfusioon-sõltuvatel talasseemia patsientidel. Avaldatud andmed raua tasakaalu käsitlevatest uurimustest raske talasseemiaga patsientidel näitavad, et deferiprooni ja deferoksamiini samaaegne ravi (mõlema kelaativa aine samaaegne manustamine samal päeval, kas samaaegselt või järjestikuselt, nt deferiproon päevasel ajal ning deferoksamiin öösel), aitab kaasa suuremale raua väljutamisele kui kummagi ravimi kasutamine eraldi. Uuringutes kasutatud deferiprooni annused olid vahemikus 50 kuni 100 mg/kg/ööpäevas ning deferoksamiini annused vahemikus 40 kuni 60 mg/kg/ööpäevas. Kuid raudkelaatide moodustumine ei pruugi vältida rauast tingitud organkahjustusi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

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

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus hinnati deferiprooni ja deferoksamiini samaaegse ravi tulemusi raske talasseemiaga patsientidel, kes varemalt said standardset kelaativat monoterapiat subkutaanse deferoksamiiniga ning kellel esines nõrk kuni keskmine südame hemokromatoos (südamelihaste $T2^*$ alates 8 kuni 20 ms). Peale randomiseerimist said 32 patsienti deferoksamiini (34,9 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas) ja deferiprooni (75 mg/kg/päevas) ning 33 patsienti said deferoksamiini monoravi (43,4 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas). Peale ühte aastat uuringu käigus korraldatud ravi olid samaaegset kelaativat ravi saanud patsientidel tunduvalt suurem vereseerumi ferritiini vähenemine (1574 $\mu\text{g/l}$ -lt 598 $\mu\text{g/l}$ -ni samaaegse ravi korral vs. 1379 $\mu\text{g/l}$ -lt 1146 $\mu\text{g/l}$ -ni deferoksamiini monoterapiaga korral, $p<0,001$), oluliselt suurem südamelihase raua ülekoormuse vähenemine, mida tuvastati MRI $T2^*$ suurenemise kaudu (11,7 ms kuni 17,7 ms samaaegse ravi korral vs. 12,4 ms-lt 15,7 ms-ni deferoksamiini monoterapiaga korral, $p=0,02$) ja oluliselt suurem maksa rauakontsentratsiooni vähenemine, mida samuti tuvastati MRI $T2^*$ suurenemise kaudu (4,9 ms-lt 10,7 ms-ni samaaegse ravi korral vs. 4,2 ms-lt 5 ms-ni deferoksamiini monoterapiaga korral, $p<0,001$).

Uuring LA37-1111 korraldati eesmärgiga hinnata deferiprooni ühekordse terapeutilise (33 mg/kg) ja supratherapeutilise (50 mg/kg) suukaudse annuse mõju südame QT-intervalli pikkusele tervetel uuringus osalejatel. Raviannuse ja platseebo vähimruutude (*least square*, LS) keskmiste maksimaalne erinevus oli 3,01 ms (95% ühepoolne ülemine usalduspiir (*upper confidence limit*, UCL): 5,01 ms) ning supratherapeutilise annuse ja platseebo LS keskmiste maksimaalne erinevus oli 5,23 ms (95% ühepoolne UCL: 7,19 ms). Leiti, et deferiproon ei pikenda oluliselt QT-intervalli.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

Ravimi manustamisel annuses 25 mg/kg esines täiskõhuga patsientidel võrreldes patsientidega, kes ei olnud eelnevalt söönud, madalam ravimi maksimaalne kontsentratsioon seerumis (vastavalt 85 ja 126 $\mu\text{mol/l}$); kuigi koos toiduga manustamisel ravimi imendumine koguliselt ei vähenenud.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

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

Neerukahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata neerufunktsiooni kahjustuse mõju deferiprooni ühekordse 33 mg/kg suukaudse annuse ohutusele, taluvusele ja farmakokineetikale. Uuringus osalejad jagati nelja rühma, mis põhinesid hinnangulisel glomerulaarfiltratsiooni kiirusel (eGFR): terved vabatahtlikud (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), kerge neerukahjustus (eGFR 60...89 ml/min/1,73 m²), mõõdukas neerukahjustus (eGFR 30...59 ml/min/1,73 m²) ja raske neerukahjustus (eGFR 15...29 ml/min/1,73 m²). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-O-glükuroniidi süsteemset ekspositsiooni hinnati farmakokineetika (FK) parameetrite maksimaalse kontsentratsiooni (C_{max}) ja kõveraaluse pindala (*area under the curve*, AUC) alusel.

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

Maksakahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata maksafunktsiooni kahjustuse mõju deferiprooni ühekordse 33 mg / kg suukaudse annuse ohutusele, taluvusele ja farmakokineetikale. Uuringus osalejad jagati kolme rühma vastavalt Childi-Pugh' klassifikatsiooni skoorile: terved vabatahtlikud, kerge maksakahjustus (klass A: 5...6 punkti) ja mõõdukas maksakahjustus (klass B: 7...9 punkti). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-O-glükuroniidi süsteemset ekspositsiooni hinnati FK parameetrite C_{max} ja AUC alusel. Deferiprooni AUC-d ei erinenud ravigruppide lõikes, kuid C_{max} vähenes kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel 20% võrreldes tervete vabatahtlikega. Deferiprooni 3-O-glükuroniidi AUC vähenes kerget ja mõõduka kahjustusega patsientidel 10% ja C_{max} 20% võrra võrreldes tervete vabatahtlikega. Ühel mõõduka maksakahjustusega uuringus osalejal täheldati raske kõrvaltoimena ägedat maksa- ja neerukahjustust. Selle uuringu tulemuste põhjal ei ole kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel deferiprooni annustamisskeemi kohandamine vajalik.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

Deferiprooniga ei ole kartsinogeensuse suhtes loomkatseid läbi viidud. Deferiprooni potentsiaalset genotoksilisust hinnati *in vitro* ja *in vivo* testide põhjal. Deferiproon ei näidanud otseseid mutageenseid omadusi kuid see näitas klastogeenseid omadusi *in vitro* uuringutes ja loomadel.

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

Pre- ja postnataalseid reproduktsiooniuringuid loomadel tehtud ei ole.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

Hüpromelloos
Naatriumkroskarmelloos
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

Tableti kate

Hüpromelloos
Makrogool 6000
Titaandioksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 õhukese polümeerikattega tabletti alumiinium-/PVC-PVDC-blistripakendis.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Saksamaa
Telefon: +49 7621 1693 472
Faks: +49 7621 1693 474
E-post: lipomed@lipomed.com

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1310/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20 september 2018
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
SAKSAMAA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja tagab, et igas Deferiprone Lipomedi turustavas liikmesriigis varustatakse kõik eeldatavalt Deferiprone Lipomedi kasutavad patsiendid/hooldajad patsiendikaardiga, mis on välispakendi osa.

Patsiendikaart sisaldab järgmisi põhisõnumeid (täistekst on müügiloa III lisa A osas):

- suurendada patsientide teadlikkust neutrofiilide arvu regulaarse jälgimise tähtsusest ravi ajal Deferiprone Lipomedi kasutamisel
- suurendada patsientide teadlikkust mis tahes infektsioonisümptomite tähtsusest ravi ajal Deferiprone Lipomedi kasutamisel
- hoiatada viljastumisvõimelisi naisi rasestumise eest, sest deferipron võib loodet raskelt kahjustada

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferiprone Lipomed 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferiproon

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg deferiprooni.

3. ABIAINED

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

100 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Saksamaa
Tel: +49 7621 1693 472
Faks: +49 7621 1693 474
lipomed@lipomed.com

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/18/1310/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Deferiprone Lipomed 500 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKEND**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Deferiprone Lipomed 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid
deferiproon

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Lipomed GmbH

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

PATSIENDIKAART

<p>((Esikülj))</p> <p>PATSIENDIKAART</p> <p>Oluline ohutusalane meespea Deferiprone Lipomedi kasutavatele patsientidele</p> <p>Raviarst: _____</p> <p>Telefon: _____</p>	<p>((Tagakülj))</p> <p>Rasedus, viljakus, imetamine</p> <p>Ärge võtke Deferiprone Lipomedi, kui te olete rase, soovite rasestuda või imetate. Deferiprone Lipomedi võib põhjustada raskeid kahjustusi teie lapsele. Kui te olete rase või imetate Deferiprone Lipomedi ravi ajal, teatage sellest oma arstile ja pöörduge kohe arsti poole.</p> <p>Rasestumisvõimelistel naistel soovitatakse Deferiprone Lipomedi ravi ajal ja 6 kuud pärast viimase annuse manustamist kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Meestel soovitatakse kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja 3 kuud pärast viimase annuse manustamist. Küsige arstilt, missugune meetod teile sobib.</p>
<p>((Sisekülj 1))</p> <p>Teie vere valgeliblede arvu jälgimine Deferiprone Lipomedi kasutamise ajal</p> <p>On väike võimalus, et Deferiprone Lipomedi kasutamise ajal tekib teil agranulotsütoos (teatud tüüpi vere valgeliblede väga väike arv), mille tulemusena võib tekkida raske infektsioon (nakkus). Kuigi agranulotsütoos esineb ainult 1...2 kasutajal 100st, on tähtis teie verd korrapäraselt jälgida.</p>	<p>((Sisekülj 2))</p> <p>Veenduge, et toimite järgmiselt:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Teie verd tuleb jälgida deferiprooniga ravi esimesel aastal iganädalaselt ja seejärel nii regulaarselt kui arst seda soovib.2. Kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid, pöörduge kohe arsti poole. Teie vere valgeliblede arvu tuleb kontrollida 24 tunni jooksul võimaliku agranulotsütoosi avastamiseks.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Deferiprone Lipomed 500 mg õhukese polümeerikattega tablett deferiproon

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

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- Karbis on patsiendikaart. Kaart tuleb täita ja lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas. Andke see kaart oma arstile, kui teil tekivad sellised infektsiooninähud nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

Infolehe sisukord

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

1. Mis ravim on Deferiprone Lipomed ja milleks seda kasutatakse

Deferiprone Lipomed sisaldab toimeainena deferiprooni. Deferiprone Lipomed on raua kelaatija, mis eemaldab organismist liigse raua.

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

2. Mida on vaja teada enne Deferiprone Lipomedi võtmist

Deferiprone Lipomedi ei tohi võtta

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kõige raskem kõrvaltoime, mis võib tekkida Deferiprone Lipomedi võtmise ajal, on vere valgeliblede (neutrofiilide) väga väike arv. See seisund, mida tuntakse raske neutropeenina või agranulotsütoosina, on esinenud 1...2 inimesel 100st, kes on võtnud kliiniliste uuringute ajal deferiprooni. Et vere valgelibled aitavad võidelda nakkusega, võib neutrofiilide väike arv tekitada tõsist ja potentsiaalselt eluohtlikku nakkuse tekkeriski. Neutropeeniat jälgimiseks palub arst teil korrapäraselt anda vereproovi (vere valgeliblede arvu kontrollimiseks), regulaarselt, võib-olla isegi iga nädal, kuni teid ravitakse Deferiprone Lipomedi. On väga tähtis, et käite kõigil visiitidel. Palun vaadake karbis olevat patsiendikaarti. Kui teil tekivad infektsiooni sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid, pöörduge kohe arsti poole. Teie vere valgeliblede arvu tuleb kontrollida 24 tunni jooksul võimaliku agranulotsütoosi avastamiseks.

Kui te olete HIV-positiivne või kui teie maksa- või neerutalitlus on tõsiselt halvenenud, võib arst soovitada täiendavaid analüüse.

Teie raviarst määrab teile analüüse ka organismi rauasisalduse jälgimiseks. Lisaks võib ta paluda teil käia maksabiopsial.

Enne Deferiprone Lipomedi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Muud ravimid ja Deferiprone Lipomed

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

Ärge võtke alumiiniumipõhiseid antatsiide samaaegselt Deferiprone Lipomedi võtmisega.

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

Rasedus ja imetamine

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

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

Ärge kasutage Deferiprone Lipomedi rinnaga toitmise ajal. Palun juhtige patsiendi/hooldaja tähelepanu meelespea-kaardile karbis.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ravim ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Deferiprone Lipomed sisaldab naatriumi.

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Deferiprone Lipomedi võtta

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

Kui võtate Deferiprone Lipomedi rohkem kui ette nähtud

Deferiprone Lipomedi kasutamisel ei ole teatatud ägedast üleannustamisest. Kui te olete kogemata manustanud soovitatavast annusest suurema annuse, pöörduge arsti poole.

Kui te unustate Deferiprone Lipomedi võtta

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

Kõige tõsisemaks Deferiprone Lipomedi kõrvaltoimeks on vere valgeliblede (neutrofiilide) arvu vähenemine väga madalale tasemele. See seisund, defineeritud kui raske neutropeenia või agranulotsütoos, on esinenud kliinilistes katsetes ühel kuni kahel sajast deferiprooni tarvitanud patsiendist. Vere valgeliblede madalat taset võib seostada tõsise ja potentsiaalselt eluohtliku infektsiooniga. Teavitage kohe oma arsti, kui teil tekivad infektsioonile omased sümptomid, nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

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

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

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

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

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

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- allergilised reaktsioonid, sealhulgas nahalööve ja nõgestõbi.

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

Täiendavad kõrvaltoimed lastel

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle kahe korra soovitatavat maksimaalset annust 100 mg/kg/ööpäevas ületav annus, on turuletulekujärgselt täheldatud deferiproniga neuroloogilisi häireid (näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmblemine, liigutuskoodinatsiooni probleemid) ning neid on täheldatud ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast deferiprooni katkestamist lastel need sümptomid kadusid.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Deferiprone Lipomedi säilitada

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Deferiprone Lipomed sisaldab

Toimeaine on deferiproon. Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 500 mg deferiprooni.

Teised koostisosad on:

Tableti sisu: hüpromelloos, naatriumkroskarmelloos (vt lõik 2 „Deferiprone Lipomed sisaldab naatriumi“), kolloidne veevaba ränidioksiid, mikrokristalliline tselluloos, magneesiumstearaat

Tableti kate: hüpromelloos, makrogool 6000, titaandioksiid

Kuidas Deferiprone Lipomed välja näeb ja pakendi sisu

Deferiprone Lipomedi 500 mg õhukese läikiva polümeerikattega ovaalsed tabletid on valged või peaaegu valged. Tablettidel on poolitusjoon ja neid saab poolitada. Deferiprone Lipomed on pakendatud blisterpakenditesse. Ühes pakendis on 100 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja ja tootja

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Saksamaa

Telefon: +49 7621 1693 472

Faks: +49 7621 1693 474

E-post: lipomed@lipomed.com

Infoleht on viimati uuendatud

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