**LISA I**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Iga tablett sisaldab toimeainena 500 mg deferiprooni.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Iga tablett sisaldab toimeainena 1000 mg deferiprooni.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged, kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud tähis “APO” 500”, teine külg on sile. Tablett on varustatud poolitusjoonega. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Õhukese polümeerikattega tabletid on valged või peaaegu valged, kapslikujulised tabletid, mille ühel küljel on sissepressitud tähis “APO” 1000”, teine külg on sile. Tablett on varustatud poolitusjoonega. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

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

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

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

Annustamine

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

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

***Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tablettide annustamistabel.***

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

***Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tablettide annustamistabel.***

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

\*tablettide arv ümardatuna lähima pooltabletini

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

*Annustamise reguleerimine*

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

*Annuse kohandamine kasutamisel koos teiste rauda kelaativate ainetega*

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

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

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

*Lapsed*

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

*Neerukahjustus*

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

*Maksakahjustus*

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

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus ravimi toimeaine deferiprooni või mõne abiaine suhtes.

- Anamneesis korduvad neutropeenia episoodid.

- Anamneesis agranulotsütoos.

- Rasedus (vt lõik 4.6)

- Imetamine (vt lõik 4.6)

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Neutropeenia/agranulotsütoos

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

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

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

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

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

Patsientidele, kellel on diagnoositud neutropeenia, ei tohiks määrata deferiproonravi. Agranulotsütoosi ja neutropeenia risk on suurem, kui neutrofiilsete leukotsüütide absoluutarv ravi alguses on väiksem kui 1,5x109/l.

Neutropeenia juhtude puhul (ANA < 1,5 x109/l ja > 0,5 x109/l):

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

Agranulotsütoosi puhul (ANA < 0,5 x109/l):

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

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

Kartsinogeensus/mutageensus

Arvestades genotoksiliste uuringute tulemusi, ei saa välistada deferiprooni potentsiaalset kartsinogeensust (vaata 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 maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad (vt lõik 5.2). Ettevaatlik tuleb olla lõppstaadiumis neerupuudulikkusega või raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral. Nende patsientide puhul tuleb deferiprooniga ravi vältel jälgida neerude ja maksa funktsiooni. Seerumi alaniinamiotransferaasi (ALAT) aktiivsuse püsiva suurenemise korral tuleb kaaluda deferiprooniga ravi katkestamist.

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

Uriini värvuse muutus

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

Neuroloogilised häired

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

Samaaegne kasutamine teiste rauda kelaativate ainetega

Kombinatsioonravi määramisel tuleb teha otsus ainult konkreetse patsiendi osas. Ravivastust tuleb hinnata periooodiliselt 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 monoteraapia ükskõik kumma kelaativa ainega on piisav või kui vereseerumi ferritiini sisaldus väheneb alla 500 µg/l. Ferriprox'i ja deferasiroksi kombineeritud kasutamise kohta on piiratud andmed ning nimetatud kombinatsiooni kaalumise puhul tuleb seda teha ettevaatusega.

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Deferiprooniravi kliinilistes uuringutes olid kõige levinumateks kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ning kromatuuria, mida täheldati rohkem kui 10% patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, millest teatati deferiprooniravi kliinilistes uuringutes, oli agranulotsütoos, mida määratleti neutrofiilide absoluutarvuna alla 0,5x109/l ja mida esines u 1% patsientidest. Vähemtõsiseid neutropeeniajuhte täheldati u 5% patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ORGANSÜSTEEMI KLASS** | **VÄGA SAGE (≥1/10)** | **SAGE (≥1/100 KUNI <1/10)** | **SAGEDUS TEADMATA** |
| Vere ja lümfisüsteemi häired |  | Neutropeenia  Agranulotsütoos |  |
| Immuunsüsteemi häired |  |  | Ülitundlikkusreaktsioonid |
| Ainevahetus- ja toitumishäired |  | Suurenenud söögiisu |  |
| Närvisüsteemi häired |  | Peavalu |  |
| Seedetrakti häired | Iiveldus  Kõhuvalu  Oksendamine | Diarröa |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused |  |  | Lööve  Urtikaaria |
| Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused |  | Artralgia |  |
| Neerude ja kuseteede häired | Uriini värvuse muutus |  |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid |  | Väsimus |  |
| Uuringud |  | Maksaensüümide väärtus tõusnud |  |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ilmnenud tõsiseim negatiivne deferiprooni kõrvaltoime on agranulotsütoos (neutrofiile <0,5x109/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. Mediaanne aeg agranulotsütoosi esimese episoodi tekkeni oli 190 päeva (vahemikus 22 päeva…17,6 aastat) ja mediaanne kestus oli kliinilistes uuringutes 10 päeva. Surmaga lõppevaid tulemusi täheldati 8,3% agranulotsütoosi juhtude puhul kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal.

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

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

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

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

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

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

Andmed kliiniliste uuringute ohutusalastest andmebaasidest (1343 patsiendiaastat kogetud Ferriprox'i monoteraapiat ja 244 patsiendiaastat kogetud Ferriprox'i ja deferoksamiini ravi) näitasid statistiliselt olulisi (p<0,05) erinevusi kõrvalnähtude esinemise osas tuginedes organsüsteemi klassile jaotistes “Südame häired", "Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused” ning "Neerude ja kuseteede häired". Esinemine oli harvem jaotistes "Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused” ning "Neerude ja kuseteede häired" kombinatsioonravi puhul võrreldes monoteraapiaga, samal ajal, kui jaotises "Südamehäired" oli esinemine sagedam kombinatsioonravi puhul võrreldes monoteraapiaga. Kombinatsioonravi ajal monoteraapiast suurem "Südamehäirete" esinemise sagedus oli võimalik tulenevalt kõrgemast eelnevalt esinenud südamehäiretest kombinatsioonravi saanud patsientidel. Õigustatud on kombinatsioonravi saavate patsientide tähelepanelik jälgimine, kui neil esineb südametöö häireid (vt jaotis 4.4).

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Üleannustamise korral on tarvis patsienti hoolikalt jälgida.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

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

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus hinnati Ferriprox'i ja deferoksamiini samaaegse ravi tulemusi raske talasseemiaga patsientidel, kes varemalt said standardset kelaativat monoteraapiat subkutaanse deferoksamiiniga ning kellel esines nõrk kuni keskmine südame hemokromatoos (südamelihaste T2\* alates 8 kuni 20 ms). Peale randomiseerimist said 32 patsienti deferoksamiini (34.9 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas) ja Ferriprox'i (75 mg/kg/päevas) ning 33 patsienti said deferoksamiini monoravi (43,4 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas). Peale ühte aastat uuringu käigus korraldatud ravi olid samaaegset kelaativat ravi saanud patsientidel tunduvalt suurem vereseerumi ferritiini vähenemine (1574 µg/l-lt 598 µg/l-ni samaaegse ravi korral *vs*. 1379 µg/l-lt 1146 µg/l-ni deferoksamiini monoteraapia 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 monoteraapia 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 monoteraapia korral, p<0,001).

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

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Absorptsioon

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

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

Metabolism

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

Eliminatsioon

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

Neerukahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata neerufunktsiooni kahjustuse mõju Ferriproxi ühekordse 33 mg/kg suukaudse annuse ohutusele, taluvusele ja farmakokineetikale. Inimesed liigitati nelja rühma, mis põhinesid hinnangulisel glomerulaarfiltratsiooni kiirusel (eGFR): tervetel vabatahtlikel (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m2), kerge neerukahjustusega (eGFR 60…89 ml/min/1,73 m2), mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30…59 ml/min/1,73 m2) ja raske neerukahjustus (eGFR 15…29 ml/min/1,73 m2). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-*O*-glükuroniidi süsteemne ekspositsioon hinnati PK parameetrite Cmax ja AUC alusel.

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

Maksakahjustus

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

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

Pre- ja postnataalseid reproduktiivseid uuringuid loomadel tehtud ei ole.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

*Tableti sisu*

Mikrokristalne tselluloos

Magneesiumstearaat

Kolloidne ränidioksiid

*Kate*

Hüpromelloos

Makrogool

Titaandioksiid

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

*Tableti sisu*

Metüültselluloos USP A15LV

Krospovidoon

Magneesiumstearaat

*Kate*

Hüpromelloos 2910 USP/EP

Hüdroksüpropüültselluloos

Makrogool

Titaandioksiid

**6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

5 aastat.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

4 aastat.

Pärast esmast avamist kasutada 50 päeva jooksul.

**6.4 Säilitamise eritingimused**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Hoida temperatuuril kuni 30ºC.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

Hoida temperatuuril kuni 30ºC.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

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

Pakendis 100 tableti.

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

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

Pakendis 50 tabletti.

**6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid.

EU/1/99/108/004

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

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 25. august 1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ferriprox 100 mg/ml suukaudne lahus.

**2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS**

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Suukaudne lahus.

Läbipaistev punakas-oranži värvi vedelik.

**4. KLIINILISED ANDMED**

**4.1 Näidustused**

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

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

**4.2 Annustamine ja manustamisviis**

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

Annustamine

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

*Annuste tabel*

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

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

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

*Annustamise reguleerimine*

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

*Annuse kohandamine kasutamisel koos teiste rauda kelaativate ainetega*

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

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

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

*Lapsed*

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

*Neerukahjustus*

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

*Maksakahjustus*

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

Manustamisviis

Suukaudseks kasutamiseks.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus ravimi toimeaine deferiprooni või mõne abiaine suhtes.

- Anamneesis korduvad neutropeenia episoodid.

- Anamneesis agranulotsütoos.

- Rasedus (vt lõik 4.6).

- Imetamine (vt lõik 4.6).

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

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

### Neutropeenia/agranulotsütoos

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

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

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

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

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

Patsientidele, kellel on diagnoositud neutropeenia, ei tohiks määrata deferiproonravi. Agranulotsütoosi ja neutropeenia risk on suurem, kui neutrofiilsete leukotsüütide absoluutarv ravi alguses on väiksem kui 1,5x109/l.

Neutropeenia juhtude puhul (ANA < 1,5 x109/l ja > 0,5 x109/l):

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

Agranulotsütoosi puhul (ANA < 0,5 x109/l):

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

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

Kartsinogeensus/mutageensus

Arvestades genotoksiliste uuringute tulemustei, ei saa välistada deferiprooni potentsiaalset kartsinogeensust (vaata 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 maksapuudulikkusega patsientidel puuduvad (vt lõik 5.2). Ettevaatlik tuleb olla lõppstaadiumis neerupuudulikkusega või raske maksafunktsiooni häirega patsientide korral. Nende patsientide puhul tuleb deferiprooniga ravi vältel jälgida neerude ja maksa funktsiooni. Seerumi alaniinamiotransferaasi (ALAT) aktiivsuse püsiva suurenemise korral tuleb kaaluda deferiprooniga ravi katkestamist.

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

Uriini värvuse muutus

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

Neuroloogilised häired

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

Samaaegne kasutamine teiste rauda kelaativate ainetega

Kombinatsioonravi määramisel tuleb teha otsus ainult konkreetse patsiendi osas. Ravivastust tuleb hinnata periooodiliselt 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 monoteraapia ükskõik kumma kelaativa ainega on piisav või kui vereseerumi ferritiini sisaldus väheneb alla 500 µg/l. Ferriprox'i ja deferasiroksi kombineeritud kasutamise kohta on piiratud andmed ning nimetatud kombinatsiooni kaalumise puhul tuleb seda teha ettevaatusega.

Abiained

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

**4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

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

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

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Deferiprooniravi kliinilistes uuringutes olid kõige levinumateks kõrvaltoimeteks iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ning kromatuuria, mida täheldati rohkem kui 10% patsientidest. Kõige tõsisemateks kõrvaltoimeteks, millest teatati deferiprooniravi kliinilistes uuringutes, oli agranulotsütoos, mida määratleti neutrofiilide absoluutarvuna alla 0,5x109/l ja mida esines u 1% patsientidest. Vähemtõsiseid neutropeeniajuhte täheldati u 5% patsientidest.

Kõrvaltoimete tabel

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

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ORGANSÜSTEEMI KLASS** | **VÄGA SAGE (≥1/10)** | **SAGE (≥1/100 KUNI <1/10)** | **SAGEDUS TEADMATA** |
| Vere ja lümfisüsteemi häired |  | Neutropeenia  Agranulotsütoos |  |
| Immuunsüsteemi häired |  |  | Ülitundlikkusreaktsioonid |
| Ainevahetus- ja toitumishäired |  | Suurenenud söögiisu |  |
| Närvisüsteemi häired |  | Peavalu |  |
| Seedetrakti häired | Iiveldus  Kõhuvalu  Oksendamine | Diarröa |  |
| Naha ja nahaaluskoe kahjustused |  |  | Lööve  Urtikaaria |
| Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused |  | Artralgia |  |
| Neerude ja kuseteede häired | Uriini värvuse muutus |  |  |
| Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid |  | Väsimus |  |
| Uuringud |  | Maksaensüümide väärtus tõusnud |  |

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kliinilistes uuringutes ilmnenud tõsiseim negatiivne deferiprooni kõrvaltoime on agranulotsütoos (neutrofiile <0,5x109/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. Mediaanne aeg agranulotsütoosi esimese episoodi tekkeni oli 190 päeva (vahemikus 22 päeva…17,6 aastat) ja mediaanne kestus oli kliinilistes uuringutes 10 päeva. Surmaga lõppevaid tulemusi täheldati 8,3% agranulotsütoosi juhtude puhul kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse põhjal.

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

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

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

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

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

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

Andmed kliiniliste uuringute ohutusalastest andmebaasidest (1343 patsiendiaastat kogetud Ferriprox'i monoteraapiat ja 244 patsiendiaastat kogetud Ferriprox'i ja deferoksamiini ravi) näitasid statistiliselt olulisi (p<0,05) erinevusi kõrvalnähtude esinemise osas tuginedes organsüsteemi klassile jaotistes “Südame häired", "Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused” ning "Neerude ja kuseteede häired". Esinemine oli harvem jaotistes "Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused” ning "Neerude ja kuseteede häired" kombinatsioonravi puhul võrreldes monoteraapiaga, samal ajal, kui jaotises "Südamehäired" oli esinemine sagedam kombinatsioonravi puhul võrreldes monoteraapiaga. Kombinatsioonravi ajal monoteraapiast suurem "Südamehäirete" esinemise sagedus oli võimalik tulenevalt kõrgemast eelnevalt esinenud südamehäiretest kombinatsioonravi saanud patsientidel. Õigustatud on kombinatsioonravi saavate patsientide tähelepanelik jälgimine, kui neil esineb südametöö häireid (vt jaotis 4.4).

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

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

Üleannustamise korral on tarvis patsienti hoolikalt jälgida.

**5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

**5.1 Farmakodünaamilised omadused**

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

Toimemehhanism

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

Farmakodünaamilised toimed

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

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

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

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

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

Randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus hinnati Ferriprox'i ja deferoksamiini samaaegse ravi tulemusi raske talasseemiaga patsientidel, kes varemalt said standardset kelaativat monoteraapiat subkutaanse deferoksamiiniga ning kellel esines nõrk kuni keskmine südame hemokromatoos (südamelihaste T2\* alates 8 kuni 20 ms). Peale randomiseerimist said 32 patsienti deferoksamiini (34.9 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas) ja Ferriprox'i (75 mg/kg/päevas) ning 33 patsienti said deferoksamiini monoravi (43,4 mg/kg/päevas 5 päeval/nädalas). Peale ühte aastat uuringu käigus korraldatud ravi olid samaaegset kelaativat ravi saanud patsientidel tunduvalt suurem vereseerumi ferritiini vähenemine (1574 µg/l-lt 598 µg/l-ni samaaegse ravi korral *vs*. 1379 µg/l-lt 1146 µg/l-ni deferoksamiini monoteraapia 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 monoteraapia 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 monoteraapia korral, p<0,001).

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

**5.2 Farmakokineetilised omadused**

Absorptsioon

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

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

Metabolism

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

Eliminatsioon

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

Neerukahjustus

Avatud, randomiseerimata, paralleelrühmadega kliiniline uuring viidi läbi, et hinnata neerufunktsiooni kahjustuse mõju Ferriproxi ühekordse 33 mg/kg suukaudse annuse ohutusele, taluvusele ja farmakokineetikale. Inimesed liigitati nelja rühma, mis põhinesid hinnangulisel glomerulaarfiltratsiooni kiirusel (eGFR): tervetel vabatahtlikel (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m2), kerge neerukahjustusega (eGFR 60…89 ml/min/1,73 m2), mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30…59 ml/min/1,73 m2) ja raske neerukahjustus (eGFR 15…29 ml/min/1,73 m2). Deferiprooni ja selle metaboliidi deferiprooni 3-*O*-glükuroniidi süsteemne ekspositsioon hinnati PK parameetrite Cmax ja AUC alusel.

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

Maksakahjustus

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

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

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

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

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

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

Pre- ja postnataalseid reproduktiivseid uuringuid loomadel tehtud ei ole.

**6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

**6.1 Abiainete loetelu**

Puhastatud vesi

Hüdroksüetüültselluloos

Glütserool (E422)

Kontsentreeritud vesinikkloriidhape, pH reguleerimiseks

Kunstlik kirsimaitse

Piparmündiõli

Päikseloojangukollane värvaine (E110)

Sukraloos (E955)

**6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

**6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast esmast avamist kasutada 35 päeva jooksul .

**6.4 Säilitamise eritingimused**

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

**6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

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

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

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

**6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

**8. MÜÜGILOA NUMBRID**

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

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

Esmase müügiloa väljastamise kuupäev: 25. august 1999

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. september 2009

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

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

**LISA II**

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

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

**C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Holland

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

* **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

* **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

Riskijuhtimiskava peaks sisaldama igas pakis olevat patsiendi/hooldaja meelespead, mille tekst sisaldub infolehes. Patsiendi/hooldaja meeldetuletuskaart peab sisaldama järgmisi olulisi märkusi:

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

**LISA III**

**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

A. PAKENDI MÄRGISTUS

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **100 TABLETTI SISALDAV PUDEL** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferiproon

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks tablett sisaldab 500 mg deferiprooni.

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

100 õhukese polümeerikattega tabletti

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)** |

EU/1/99/108/001

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim.

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATSIOON BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Ferriprox 500 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **250 ML VÕI 500 ML PUDELITESSE** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Ferriprox 100 mg/ml suukaudne lahusdeferiproon

deferiproon

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

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

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

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

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

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

250 ml suukaudne lahus

500 ml suukaudne lahus

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 35 päeva jooksul.

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Säilitada originaalpakendis, et kaitsta toodet valguse eest.

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

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)** |

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim.

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATSIOON BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Ferriprox 100 mg/ml

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

|  |
| --- |
| **VÄLISPAKENDIL JA SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**  **50 TABLETTI SISALDAV PUDEL** |

|  |
| --- |
| **1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS** |

Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tabletid

deferiproon

|  |
| --- |
| **2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS** |

Üks tablett sisaldab 1000 mg deferiprooni.

|  |
| --- |
| **3. ABIAINED** |

|  |
| --- |
| **4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS** |

50 õhukese polümeerikattega tabletti

|  |
| --- |
| **5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE** |

Suukaudseks kasutamiseks

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

|  |
| --- |
| **7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)** |

|  |
| --- |
| **8. KÕLBLIKKUSAEG** |

EXP

Pärast esmast avamist kasutada 50 päeva jooksul.

|  |
| --- |
| **9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED** |

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

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

|  |
| --- |
| **11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS** |

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

|  |
| --- |
| **12. MÜÜGILOA NUMBER(NUMBRID)** |

EU/1/99/108/004

|  |
| --- |
| **13. PARTII NUMBER** |

Lot

|  |
| --- |
| **14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED** |

Retseptiravim.

|  |
| --- |
| **15. KASUTUSJUHEND** |

|  |
| --- |
| **16. INFORMATSIOON BRAILLE’ KIRJAS (PUNKTKIRJAS)** |

Ferriprox 1000 mg

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

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

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC

SN

NN

B. PAKENDI INFOLEHT

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Ferriprox 500 mg õhukese polümeerikattega tablett**

deferiproon

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

1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
2. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
3. Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
4. 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.
5. Käesolevale infolehele on lisatud patsiendi/hooldaja jaoks meelespea-kaart. Kaart tuleks eemaldada, täita, seda tuleks lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas. Andke see kaart oma arstile, kui teil tekivad sellised infektsiooninähtud nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Ferriprox’i võtmist

3. Kuidas Ferriprox’i võtta

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Ferriprox’i säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse

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

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

2. Mida on vaja teada enne Ferriprox’i võtmist

**Ferriprox’i ei tohi võtta**

1. kui olete deferiprooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

* kui teil on esinenud korduvaid neutropeenia (vere valgeliblede (neutrofiilide) vähenenud arv) episoode;
* kui teil on esinenud agranulotsütoosi (väga väike vere valgeliblede (neutrofiilide) arv);
* kui te võtate ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad neutropeeniat või agranulotsütoosi (vt lõik „Muud ravimid ja Ferriprox“);
* kui olete rase või imetate last.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

**Muud ravimid ja Ferriprox**

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

Ärge võtke alumiiniumipõhiseid antatsiide samaaegselt Ferriproxi võtmisega.

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

**Rasedus** **ja imetamine**

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

Ärge kasutage Ferriprox'i rinnaga toitmise ajal. Palun juhtige patsiendi/hooldaja tähelepanu infolehele lisatud meelespea-kaardile.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pole asjakohane.

**3. Kuidas Ferriprox’i 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 Ferriprox'i annus sõltub teie kehakaalust. Ravimi tavaline ühekordne annus on 25 mg/kg kehakaalu kohta. Tavaliselt manustatakse Ferriprox`i 3 korda päevas. Ravimi ööpäevane koguannus on 75 mg/ kg kehakaalu kohta. Ööpäevane annus ei tohi ületada 100 mg/ kg kehakaalu kohta. Võtke esimene annus hommikul, teine annus keskpäeval ja kolmas õhtul. Ferriproxi võib võtta koos toiduga või ilma; Ferriproxi võtmine võib teil paremini meeles püsida, kui võtate ravimit söögiaegadel.

**Kui te võtate Ferriprox’i rohkem, kui ette nähtud**

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

**Kui te unustate Ferriprox’i võtta**

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

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

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

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

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

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

* allergilised reaktsioonid, sealhulgas nahalööve ja nõgestõbi.

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

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle kahe korra soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmblemine, liigutuskoordinatsiooni probleemid) ning ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast Ferriprox'i 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Ferriprox’i säilitada**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

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

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Ferriprox sisaldab**

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

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

**Kuidas Ferriprox välja näeb ja pakendi sisu**

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

**Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

Tootja:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Holland

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **България**  Chiesi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 29201205 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | |
| **Česká republika**  Aurovitas, spol. s r.o.  Tel: +00420 234 705 700 | **Magyarország**  Chiesi Hungary Kft.  Tel.: + 36-1-429 1060 | |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 | |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | |
| **Ελλάδα**  DEMO ABEE  Τηλ: + 30 210 8161802 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 934948000 | **Polska**  Chiesi Poland Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 620 1421 | |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 | |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Slovenija**  Chiesi Slovenija d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 | |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Κύπρος**  The Star Medicines Importers Co. Ltd.  Τηλ: + 357 25 371056 | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **United Kingdom**  Chiesi Ltd  Tel: + 44 (0)161 488 5555 | |

**Infoleht on viimati uuendatud .**

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

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Ferriprox 100 mg/ml suukaudne lahus**

deferiproon

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

1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
2. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
3. Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
4. 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.
5. Käesolevale infolehele on lisatud patsiendi/hooldaja jaoks meelespea-kaart. Kaart tuleks eemaldada, täita, seda tuleks lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas. Andke see kaart oma arstile, kui teil tekivad sellised infektsiooninähtud nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Ferriprox’i võtmist

3. Kuidas Ferriprox’i võtta

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Ferriprox’i säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse

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

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

2. Mida on vaja teada enne Ferriprox’i võtmist

**Ferriprox’i ei tohi võtta**

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

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

**Muud ravimid ja Ferriprox**

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

Ärge võtke alumiiniumipõhiseid antatsiide samaaegselt Ferriproxi võtmisega.

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

**Rasedus** **ja imetamine**

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

Ärge kasutage Ferriprox'i rinnaga toitmise ajal. Palun juhtige patsiendi/hooldaja tähelepanu infolehele lisatud meelespea-kaardile.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pole asjakohane.

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

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

**3. Kuidas võtta Ferriprox’i**

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 Ferriprox'i annus sõltub teie kehakaalust. Ravimi tavaline ühekordne annus on 25 mg/kg kehakaalu kohta. Tavaliselt manustatakse Ferriprox`i 3 korda päevas. Ravimi ööpäevane koguannus on 75 mg/ kg kehakaalu kohta. Ööpäevane annus ei tohi ületada 100 mg/ kg kehakaalu kohta. Arsti määratud koguse mõõtmiseks kasutage mõõtelusikat. Võtke esimene annus hommikul, teine annus keskpäeval ja kolmas õhtul. Ferriproxi võib võtta koos toiduga või ilma; Ferriproxi võtmine võib teil paremini meeles püsida, kui võtate ravimit söögiaegadel.

**Kui te võtate Ferriprox’i rohkem, kui ette nähtud**

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

**Kui te unustate Ferriprox’i võtta**

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

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

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

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

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

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

* allergilised reaktsioonid, sealhulgas nahalööve ja nõgestõbi.

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

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle kahe korra soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmblemine, liigutuskoordinatsiooni probleemid) ning ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast Ferriprox'i 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Ferriprox’i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

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

**6. Pakendi sisu ja lisateave**

**Mida Ferriprox sisaldab**

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

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

**Kuidas Ferriprox välja näeb ja pakendi sisu**

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

**Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

Tootja:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Holland

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **България**  Chiesi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 29201205 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | |
| **Česká republika**  Aurovitas, spol. s r.o.  Tel: +00420 234 705 700 | **Magyarország**  Chiesi Hungary Kft.  Tel.: + 36-1-429 1060 | |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 | |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | |
| **Ελλάδα**  DEMO ABEE  Τηλ: + 30 210 8161802 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 934948000 | **Polska**  Chiesi Poland Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 620 1421 | |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 | |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Slovenija**  Chiesi Slovenija d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 | |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Κύπρος**  The Star Medicines Importers Co. Ltd.  Τηλ: + 357 25 371056 | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **United Kingdom**  Chiesi Ltd  Tel: + 44 (0)161 488 5555 | |

**Infoleht on viimati uuendatud .**

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

**Pakendi infoleht: teave kasutajale**

**Ferriprox 1000 mg õhukese polümeerikattega tablett**

deferiproon

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

1. Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
2. Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
3. Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
4. 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.
5. Käesolevale infolehele on lisatud patsiendi/hooldaja jaoks meelespea-kaart. Kaart tuleks eemaldada, täita, seda tuleks lugeda tähelepanelikult ja kanda endaga kaasas. Andke see kaart oma arstile, kui teil tekivad sellised infektsiooninähtud nagu palavik, kurguvalu või gripilaadsed sümptomid.

**Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse

2. Mida on vaja teada enne Ferriprox’i võtmist

3. Kuidas Ferriprox’i võtta

4. Võimalikud kõrvaltoimed

5. Kuidas Ferriprox’i säilitada

6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ferriprox ja milleks seda kasutatakse

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

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

2. Mida on vaja teada enne Ferriproxi võtmist

**Ferriprox’i ei tohi võtta**

1. kui olete deferiprooni või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;

* kui teil on esinenud korduvaid neutropeenia (vere valgeliblede (neutrofiilide) vähenenud arv) episoode;
* kui teil on esinenud agranulotsütoosi (väga väike vere valgeliblede (neutrofiilide) arv);
* kui te võtate ravimeid, mis teadaolevalt põhjustavad neutropeeniat või agranulotsütoosi (vt lõik „Muud ravimid ja Ferriprox“);
* kui olete rase või imetate last.

**Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

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

**Muud ravimid ja Ferriprox**

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

Ärge võtke alumiiniumipõhiseid antatsiide samaaegselt Ferriproxi võtmisega.

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

**Rasedus** **ja imetamine**

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

Ärge kasutage Ferriprox'i rinnaga toitmise ajal. Palun juhtige patsiendi/hooldaja tähelepanu infolehele lisatud meelespea-kaardile.

**Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Pole asjakohane.

**3. Kuidas Ferriprox’i 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 Ferriprox'i annus sõltub teie kehakaalust. Ravimi tavaline ühekordne annus on 25 mg/kg kehakaalu kohta. Tavaliselt manustatakse Ferriprox`i 3 korda päevas. Ravimi ööpäevane koguannus on 75 mg/ kg kehakaalu kohta. Ööpäevane annus ei tohi ületada 100 mg/ kg kehakaalu kohta. Võtke esimene annus hommikul, teine annus keskpäeval ja kolmas õhtul. Ferriproxi võib võtta koos toiduga või ilma; Ferriproxi võtmine võib teil paremini meeles püsida, kui võtate ravimit söögiaegadel.

**Kui te võtate Ferriprox’i rohkem, kui ette nähtud**

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

**Kui te unustate Ferriprox’i võtta**

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

**4. Võimalikud kõrvaltoimed**

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

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

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

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

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

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

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

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

* allergilised reaktsioonid, sealhulgas nahalööve ja nõgestõbi.

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

Lastel, kellele mitme aasta jooksul vabatahtlikult määrati üle kahe korra soovitatavat maksimaalannust 100 mg/kg/päevas ületav annus, on täheldatud neuroloogilisi häireid (nagu näiteks treemorid, kõndimishäired, kahekordne nägemine, lihaste tahtmatu tõmblemine, liigutuskoordinatsiooni probleemid) ning ka lastel, kes said deferiprooni standardannuseid. Pärast Ferriprox'i 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

**5. Kuidas Ferriprix’i säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

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

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

**6. Pakendi sisu ja muu teave**

**Mida Ferriprox sisaldab**

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

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

**Kuidas Ferriprox välja näeb ja pakendi sisu**

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

**Müügiloa hoidja ja tootja**

Müügiloa hoidja:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Itaalia

Tootja:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Holland

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

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | **Lietuva**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **България**  Chiesi Bulgaria EOOD  Тел.: +359 29201205 | **Luxembourg/Luxemburg**  Chiesi sa/nv  Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00 | |
| **Česká republika**  Aurovitas, spol. s r.o.  Tel: +00420 234 705 700 | **Magyarország**  Chiesi Hungary Kft.  Tel.: + 36-1-429 1060 | |
| **Danmark**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | **Malta**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Deutschland**  Chiesi GmbH  Tel: + 49 40 89724-0 | **Nederland**  Chiesi Pharmaceuticals B.V.  Tel: + 31 88 501 64 00 | |
| **Eesti**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **Norge**  Chiesi Pharma AB  Tlf: + 46 8 753 35 20 | |
| **Ελλάδα**  DEMO ABEE  Τηλ: + 30 210 8161802 | **Österreich**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | |
| **España**  Chiesi España, S.A.U.  Tel: + 34 934948000 | **Polska**  Chiesi Poland Sp. z.o.o.  Tel.: + 48 22 620 1421 | |
| **France**  Chiesi S.A.S.  Tél: + 33 1 47688899 | **Portugal**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | |
| **Hrvatska**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **România**  Chiesi Romania S.R.L.  Tel: + 40 212023642 | |
| **Ireland**  Chiesi Farmaceutici S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Slovenija**  Chiesi Slovenija d.o.o.  Tel: + 386-1-43 00 901 |
| **Ísland**  Chiesi Pharma AB  Sími: +46 8 753 35 20 | **Slovenská republika**  Chiesi Slovakia s.r.o.  Tel: + 421 259300060 | |
| **Italia**  Chiesi Italia S.p.A.  Tel: + 39 0521 2791 | **Suomi/Finland**  Chiesi Pharma AB  Puh/Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Κύπρος**  The Star Medicines Importers Co. Ltd.  Τηλ: + 357 25 371056 | **Sverige**  Chiesi Pharma AB  Tel: +46 8 753 35 20 | |
| **Latvija**  Chiesi Pharmaceuticals GmbH  Tel: + 43 1 4073919 | **United Kingdom**  Chiesi Ltd  Tel: + 44 (0)161 488 5555 | |

**Infoleht on viimati uuendatud .**

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

**PATSIENDI / PATSIENDI HOOLDAJA MEELESPEA**

|  |  |
| --- | --- |
| ((Front Cover))  **Oluline ohutusalane meelespea Ferriproxi (deferiprooni) kasutavatele patsientidele**  Raviarst:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Telefon:\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ | ((Back cover))  **VILJASTUMISEALISTELE NAISTELE!**  Ärge võtke Ferriproxi, kui olete rase või soovite rasestuda. Raseduse ajal kasutades võib Ferriprox põhjustada raskeid kahjustusi teie sündimata lapsele.  Ferriproxi kasutamise ajal peate kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Küsige arsti käest, missugune meetod teile sobib. Kui rasestute Ferriproxi kasutamise ajal, lõpetage ravimi kasutamine koheselt ja rääkige sellest oma arstile. Ärge kasutage Ferriproxi imetamise ajal. |
| ((Inside 1))  **TEIE VERE VALGELIBLEDE ARVU JÄLGIMINE FERRIPROXI KASUTAMISE AJAL**  On väike võimalus, et Ferriproxi kasutamise ajal tekib teil agranulotsütoos (teatud tüüpi vere valgeliblede arvu langus väga madalale), mille tulemusena võib tekkida raske infektsioon (nakkus). Kuigi agranulotsütoos esineb ainult 1–2 kasutajal 100-st, on tähtis teie verd korrapäraselt jälgida. | ((Inside 2))  Veenduge, et toimite järgmiselt.  1. Teie verd tuleb jälgida enne ravi alustamist Ferriprox’iga iganädalaselt esimesel raviaastal ja seejärel nii regulaarselt, kui arst seda soovitab.  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. |