



18.11.20

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,
חברת Lapidot medical Import and marketing Ltd. מבקשת להודיע על עדכון
. בעלון לרופא ובעלון לצרכן של התכשיר :

Ferriprox oral solution 100mg/ml

חומר פעיל :

Deferiprone 100 mg/ml

להלן עדכונים בעלון לרופא (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן צהוב משמעותו החמרה, טקסט משמעותו מחיקה):

[...]

2. *Qualitative and quantitative composition*

Each ml of oral solution contains 100 mg deferiprone (25 g deferiprone in 250 ml and 50 g deferiprone in 500 ml).

Excipient **with known effect**

Each ml of oral solution contains 0.4 mg FD&C Yellow.

For the full list of excipients, see section 6.1.

[...]



4.4 Special warnings and precautions for use

Neutropenia/Agranulocytosis

Deferiprone has been shown to cause neutropenia, including agranulocytosis (see section 4.8 'Description of selected adverse reaction'). The patient's absolute neutrophil count (ANC) should be monitored every week during the first year of therapy. For patients whose Ferriprox has not been interrupted during the first year of therapy due to any decrease in the neutrophil count, the frequency of ANC monitoring may be extended to the patient's blood transfusion interval (every 2-4 weeks) after one year of deferiprone therapy.

The change from weekly ANC monitoring to at the time of transfusion visits after 12 months of Ferriprox therapy, should be considered on an individual patient basis, according to the physician's assessment of the patient's understanding of the risk minimization measures required during therapy (see section 4.4 below).

In clinical trials, weekly monitoring of the neutrophil count has been effective in identifying cases of neutropenia and agranulocytosis. Agranulocytosis and neutropenia usually resolve upon discontinuation of Ferriprox, but fatal cases of agranulocytosis have been reported. If the patient develops an infection while on deferiprone, therapy should be immediately interrupted, and an ANC obtained without delay. The neutrophil count should be then monitored more frequently.

Patients should be aware to contact their physician if they experience any symptoms indicative of infection (such as fever, sore throat and flu-like symptoms). Immediately interrupt deferiprone if the patient experience infection.

[...]

For neutropenia events ($ANC < 1.5 \times 10^9/l$ and $0.5 \times 10^9/l$):

[...]

For agranulocytosis ($ANC < 0.5 \times 10^9/l$):

[...]

HIV positive or other immunocompromised patients

No data are available on the use of deferiprone in HIV positive or in other immunocompromised patients. Given that deferiprone can be associated with neutropenia and agranulocytosis, therapy in immunocompromised patients should not be initiated unless potential benefits outweigh potential risks.

[...]

neurological disorders

Neurological disorders have been observed in children treated with more than 2.5 times the maximum recommended dose for several years but have also been observed



with standard doses of deferiprone. Prescribers are reminded that the use of doses above 100 mg/kg/day are not recommended. Deferiprone use should be discontinued if neurological disorders are observed (see sections 4.8 and 4.9).
[...]

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed
[...]

4.8 Undesirable effects

[...]

Description of selected adverse reactions

The most serious adverse reaction reported in clinical trials with deferiprone is agranulocytosis (neutrophils $<0.5 \times 10^9/l$), with an incidence of 1.1% (0.6 cases per 100 patient-years of treatment) (see section 4.4). Data from pooled clinical studies in patients with systemic iron overload show that 63% of the episodes of agranulocytosis occurred within the first six months of treatment, 74% within the first year and 26% after one year of therapy. The median time to onset of the first episode of agranulocytosis was 190 days (ranged 22 days – 17.6 years) and median duration was 10 days in clinical trials. A fatal outcome was observed in 8.3% of the reported episodes of agranulocytosis from clinical trials and post-marketing experience.
[...]

Neurological disorders (such as cerebellar symptoms, diplopia, lateral nystagmus, psychomotor slowdown, hand movements and axial hypotonia) have been observed in children who had been voluntarily prescribed more than 2.5 times the maximum recommended dose of 100 mg/kg/day for several years. Episodes of hypotonia, instability, inability to walk, and hypertonia with inability of limb movement, have been reported in children in the post-marketing setting with standard doses of deferiprone. The neurological disorders progressively regressed after deferiprone discontinuation (see sections 4.4 and 4.9).

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product.

Any suspected adverse events should be reported to the Ministry of Health according to the National Regulation by using an online form
<https://sideeffects.health.gov.il>

[...]



5.1 Pharmacodynamic properties

[...]

Study LA37-1111 was conducted to evaluate the effect of single therapeutic (33 mg/kg) and suprathapeutic (50 mg/kg) oral doses of deferiprone on the cardiac QT interval duration in healthy subjects. The maximum difference between the LS means of the therapeutic dose and placebo was 3.01 ms (95% one-sided UCL: 5.01 ms), and between the LS means of the suprathapeutic dose and placebo was 5.23 ms (95% one-sided UCL: 7.19 ms). Ferriprox was concluded to produce no significant prolongation of the QT interval.

[...]

6.3 Shelf life

The expiry date of the product is indicated on the packaging materials.

[...]

6.6 Special precautions for disposal

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MANUFACTURER

Apotex Inc

380 Elgin Mills Road East, Richmond Hill, Ontario L4C 5H2

Canada

[...]

9. **REGISTRATION NUMBER:**

147-69-33222-00

Revised on 11/2020



להלן עדכונים בעלון לצרכן (טקסט מסומן ירוק משמעותו עדכון, טקסט מסומן צהוב משמעותו החמרה, טקסט מסומן אפור משמעותו העברה למקום אחר, טקסט משמעותו מחיקה):

1. למה מיועדת התרופה?

[...]

קבוצה תרפויטית: תכשירים קושרי ברזל (כלטורים)

2. לפני שימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- כאשר הנך בהריון, או מיניקה.
- בילדים מתחת לגיל 6.
- הנך סובל מרגישות יתר לדפריפרון או לאחד ממרכיבי התרופה (ראה סעיף 6).
- הנך סובל או סבלת בעבר מנויטרופניה (ספירה נמוכה של תאי דם לבנים (נויטרופילים))
- הנך סובל או סבלת בעבר מאגרנולוציטוזיס (agranulocytosis) (ספירה נמוכה מאוד של תאי דם לבנים (נויטרופילים))
- הנך מטופל כרגע בתרופות הידועות כגורם לנויטרופניה או אגרנולוציטוזיס

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה:

- תופעת הלוואי החמורה ביותר העלולה להתרחש כתוצאה מלקיחת פריפרוקס היא ספירה נמוכה מאוד של תאי דם לבנים (נויטרופילים). מצב זה, המוכר כנויטרופניה חמורה או, אגרנולוציטוזיס, התרחש ב-1 עד 2 מתוך 100 אנשים שנטלו פריפרוקס במסגרת מחקרים קליניים. כיוון שתאי דם לבנים מסייעים לגוף להילחם בזיהומים, ספירה נמוכה של נויטרופילים עלולה להעמיד את החולה בסיכון להתפתחות זיהום חמור ואולי אף מסכן חיים. למעקב לאיתור נויטרופניה, הרופא יבקש ממך לערוך בדיקת דם (על מנת לבדוק את ספירת תאי הדם הלבנים שלך) באופן סדיר, אולי אף בתדירות של פעם בשבוע, כל עוד הנך מטופל בפריפרוקס. חשוב מאוד לבצע את כל הבדיקות הללו. אם מופיעים תסמיני זיהום כגון חום, כאב גרון או תסמינים דמויי שפעת, פנה מיד לעזרה רפואית. יש לערוך תוך 24 שעות, בדיקת ספירה לתאי דם לבנים על מנת לאתר אגרנולוציטוזיס פוטנציאלי.

- אם הנך נשא HIV או אם הנך סובל מליקויים חמורים בתפקודי הכבד או הכליות, הרופא עשוי להמליץ לך על עריכת בדיקות נוספות.

לפני תחילת הטיפול בפריפרוקס ספר לרופא אם:

הנך סובל או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד: הכבד, הכליות, מערכת הדם (ספירה נמוכה של תאי הדם הלבנים).



בדיקות נוספות אשר יתכן ותופנה אליהן: בדיקות לקביעת עומס הברזל בגופך ויתכן שאף ביופסיות לכבד.

אם אתה לוקח, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספר על כך לרופא או לרוקח. במיוחד יש לידע את הרופא או הרוקח אם אתה לוקח:

- תכשירים המכילים ויטמין C
- **אין לקחת תרופות לטיפול בצרבת (נוגדי חומצה המכילים אלומיניום) בזמן השימוש בפריפרוקס.**
- **אין לקחת תרופות הידועות כגורם לניטרופניה או אגרנולוציטוזיס (ראה " אין להשתמש בתרופה אם: ")**

[...]

נהיגה ושימוש במכוניות

לא נערכו מחקרים בנוגע להשפעת התרופה על נהיגה ושימוש במכוניות

3. כיצד תשתמש בתרופה?

יש להשתמש **בתכשיר תמיד בהתאם** להוראות הרופא. עליך לבדוק עם הרופא או הרוקח אם אינך בטוח **בנוגע** למינון ואופן הטיפול בתכשיר.

המינון ואופן הטיפול ייקבעו על ידי הרופא בלבד. כמות הפריפרוקס שעליך לקחת תלויה במשקל גופך, המינון הרגיל הוא 25 מ"ג/ק"ג, שלוש פעמים ביום, למינון יומי כולל של 75 מ"ג/ק"ג. המינון היומי הכולל לא יעלה על 100 מ"ג/ק"ג.

השתמש בכוסית המדידה כדי למדוד את הנפח שנקבע עבורך על ידי הרופא. קח את המנה הראשונה בבוקר; את המנה השנייה בצהריים ואת המנה השלישית בערב. ניתן ליטול פריפרוקס עם או בלי אוכל; עם זאת, ייתכן שיהיה לך קל יותר לזכור לקחת פריפרוקס אם תיקח אותו בזמן הארוחות. אין לעבור על המנה המומלצת.

עליך להשתמש בכוסית מדידה המיועדת למדידת הכמות הנכונה של התרופה. באם לא צורפה כוסית או אמצעי מדידה אחר לאריזה, היוועץ ברוקח. אין להשתמש בכפית ביתית לצורך מדידת כמות התרופה. הכפיות הביתיות שונות בגודלן ויתכן שלא תקבל את כמות התרופה הנכונה.

אם נטלת בטעות יותר מדי פריפרוקס

לא קיימים דיווחים על לקיחת מנת-יתר חמורה של פריפרוקס. אם נטלת מנת יתר או אם בטעות בלע ילד מן התרופה, פנה מיד לרופא או לחדר מיון של בית חולים והבא אריזת התרופה איתך. יש להתמיד בטיפול כפי שהומלץ על ידי הרופא.

אם שכחת ליטול את פריפרוקס

היעילות של פריפרוקס גבוהה כאשר לא מחסירים מנות מן התרופה. אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן קצוב יש ליטול מנה מיד כשנזכרת ואחר כך להמשיך ליטול פריפרוקס בזמנים הרגילים; אם החמצת נטילה של יותר ממנה אחת, אין ליטול מנה כפולה אלא עליך להמשיך ליטול את התרופה לפי לוח הזמנים הרגיל. אין לשנות את המינון היומי מבלי להיוועץ ברופא.

[...]

4. תופעות לוואי:

[...]

תופעות לוואי שכיחות מאוד (עלולות להשפיע על יותר מ-1 מכל 10 אנשים):

[...]

אם הנך סובל מבחילה או מהקאות, נטילת פריפרוקס עם אוכל עשויה לסייע. שינוי בצבע השתן הוא תופעת לוואי שכיחה ביותר אשר אינה גורמת נזק.

תופעות לוואי שכיחות (עלולות להשפיע על עד 1 מבין 10 אנשים):

[...]

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה (לא ניתן להעריך את שכיחותן בהסתמך על הנתונים הקיימים):



[...]

מנתונים שנאספו לאחר השיווק של פריפרוקס תמיסה, דווחו הפרעות עצביות (כגון רעידות, הפרעות בהליכה, ראייה כפולה, התכווצויות שרירים לא רצוניות, בעיות בתאום תנועות גוף) בילדים אשר טופלו במינון גבוה יותר מפי שניים מהמנה המקסימאלית המומלצת של 100 מ"ג לק"ג ליום במשך מספר שנים **ונצפו גם בילדים שקיבלו מינון סטנדרטי של דפריפרון**. לאחר הפסקת נטילת פריפרוקס סימפטומים אלו נעלמו בהדרגה.

[...]

דיווח על תופעות לוואי

ניתן לדווח על תופעות לוואי למשרד הבריאות באמצעות לחיצה על הקישור "דיווח על תופעות לוואי עקב טיפול" (המפנה לטופס המקוון לדיווח על www.health.gov.il) תרופות שנמצא בדף הבית של אתר משרד הבריאות (תופעות לוואי, או ע"י כניסה לקישור <https://sideeffects.health.gov.il>)

[...]

6. מידע נוסף

[...]

בעל הרישום: לפידות מדיקל יבוא ושיווק בע"מ
רח' השיטה 8, אזור תעשייה קיסריה 3088900
[...]

נערך בנובמבר 2020

העלון לרופא ולצרכן נשלח למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות www.health.gov.il לצורך העלאתם לאתר וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום. Lapidot medical Import and marketing Ltd, רח' השיטה 8, פארק התעשייה קיסריה 3088900 ישראל.

בברכה
גאי וגנר
רוקח ממונה