

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes
Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes
Viena tablete satur 500 mg deferiprona (Deferiprone).

Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes
Viena tablete satur 1000 mg deferiprona (Deferiprone).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes
Baltas vai bālganas apvalkotās tabletes kapsulu formā ar iespiestu uzrakstu "APO" dalījuma līnijai vienā pusē un "500" otrajā, gludas tabletes otrajā pusē. Tabletei ir dalījuma līnija. Tableti var sadalīt vienādās daļās.

Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes
Baltas vai bālganas apvalkotās tabletes kapsulu formā ar iespiestu uzrakstu "APO" dalījuma līnijai vienā pusē un "1000" otrajā, gludas tabletes otrajā pusē. Tabletei ir dalījuma līnija. Tableti var sadalīt vienādās daļās.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ferriprox monoterapija ir paredzēta talasēmijas pacientiem ar pārmērīgu dzelzs daudzumu, ja pašreizējā helātu terapija ir kontrindicēta vai nav atbilstoša.

Ferriprox kombinācijā ar citu helātu veidotāju (skatīt 4.4. apakšpunktu) ir paredzēts talasēmijas pacientiem, ja monoterapija ar jebkuru dzelzs helātu veidotāju nav efektīva vai ja pārmērīgs dzelzs daudzums rada briesmas dzīvībai (galvenokārt sirds funkciju pārslodze) un ir nepieciešama ātra vai intensīva korekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar deferipronu jāuzsāk un jāturpina ārstam, kam ir pieredze talasēmijas slimnieku ārstēšanā.

Devas
Deferipronu parasti ordinē 25 mg devā uz 1 kilogramu (25 mg/kg) ķermeņa masas, iekšķīgi, trīs reizes dienā, tādējādi dienas kopējā deva ir 75 mg/kg ķermeņa masas. Devu uz ķermeņa masas kilogramu aprēķina līdz tuvākai pustabletei. Tālāk skatiet tabulas ar ieteicamajām devām, ķermeņa svaram pieaugot ik pa 10 kg.

Lai sasniegtu aptuveni 75 mg dienas devu uz ķermeņa masas kilogramu, izmantojiet sekojošo tabulu, kurā norādīts nepieciešamais tablešu skaits atkarībā no pacienta ķermeņa masas. Tabulās norādītas ieteicamās devas, ķermeņa masai pieaugot ik pa 10 kg.

Devu tabula 500 mg Ferriprox apvalkotām tabletēm

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā dienas deva (mg)	Devā (mg, trīs reizes dienā)	Tablešu skaits (trīs reizes dienā)
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

Devu tabula 1000 mg Ferriprox apvalkotām tabletēm

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā dienas deva (mg)	1000 mg tablešu skaits*		
		Rīts	Dienas vidus	Vakars
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

*tablešu skaits, noapaļots līdz pusei tabletes

Nav ieteicama kopējā dienas deva, kas pārsniedz 100 mg/kg ķermeņa masas, jo iespējams paaugstināts nevēlamo blakusparādību risks (skatīt 4.4.; 4.8. un 4.9. apakšpunktu.).

Devu pielāgošana

Feriprox spēja samazināt dzelzs daudzumu organismā ir tieši atkarīga no preparāta devas, kā arī dzelzs daudzuma organismā. Lai novērtētu helātu režīma spēju kontrolēt dzelzs daudzumu organismā ilgstošā laika periodā, pēc Ferriprox terapijas uzsākšanas ir ieteicams reizi divos vai trijos mēnešos pārbaudīt feritīna koncentrāciju serumā vai arī noteikt citus indikatorus, kas liecinātu par dzelzs daudzumu organismā. Deva ir jākorrigē atbilstoši konkrētā pacienta reakcijai, kā arī terapijas mērķiem (dzelzs daudzuma organismā saglabāšana vai arī samazināšana). Deferiprona terapijas pārtraukšanu var apsvērt, ja seruma feritīns samazinās vairāk par 500 µg/l.

Devu pielāgošana, ja tiek lietoti citi dzelzs helātu veidotāji

Pacientiem, kuriem monoterapija nav atbilstoša, Ferriprox var tikt lietots ar deferoksamīnu standarta devās (75 mg/kg/dienā), bet tas nedrīkst pārsniegt 100 mg/kg/dienā.

Ja ir dzelzs izraisīta sirds mazspēja, Ferriprox 75-100 mg/kg/dienā ir pievienojams deferoksamīna terapijai. Informāciju skatīt deferoksamīna zāļu aprakstā.

Pacientiem, kuriem feritīna līmenis serumā nokrīt zem 500 µg/l, vienlaicīga lietošana ar dzelzs helātu veidojošiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv dzelzs pārmērīgas izvadīšanas risks.

Pediātriskā populācija

Par deferiprona lietošanu 6 līdz 10 gadus veciem bērniem ir ierobežoti dati, bet par deferiprona lietošanu bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, nav datu.

Nieru darbības traucējumi

Devu nav nepieciešams pielāgot pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ferriprox drošums un farmakokinētika pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Devu nav nepieciešams pielāgot pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ferriprox drošums un farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav zināma.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām, kas minētas apakšpunktā 6.1.
- Atkārtoti neitropēnijas gadījumi slimības vēsturē.
- Agranulocitose slimības vēsturē.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Tā kā deferiprona izraisītās neitropēnijas mehānisms nav zināms, pacienti nedrīkst lietot medikamentus, par kuriem ir zināms, ka tie izraisa neitropēniju, vai medikamentus, kas var izraisīt agranulocitozi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neitropēnija/Agranulocitose

Ir pierādīts, ka deferiprons izraisa neitropēniju, tai skaitā agranulocitozi. Pacientam katru nedēļu ir jānosaka neitrofilu skaits.

Klīniskajos pētījumos neitrofilu skaita iknedēļas pārbaudes ļāva efektīvi noteikt neitropēnijas un agranulocitozes gadījumus, un šīs epizodes, pārtraucot terapiju, tika novērstas. Ja deferiprona lietošanas laikā pacientam tiek konstatēta infekcija, terapija jāpārtrauc un biežāk jākontrolē neitrofilu skaits. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot ārstam par jebkādiem simptomiem, kas norāda uz infekciju, piemēram, drudzi, kakla sāpēm vai gripai līdzīgiem simptomiem.

Zemāk ir aprakstīta ieteicamā ārstēšana neitropēnijas gadījumā. Ir ieteicams sagatavoties šādai ārstēšanai pirms deferiprona nozīmēšanas jebkuram pacientam.

Ārstēšanu ar deferipronu nedrīkst nozīmēt pacientiem ar neitropēniju. Agranulocitozes un neitropēnijas risks ir lielāks, ja pacienta absolūto neitrofilu skaits (ANS) ir mazāks par $1,5 \times 10^9/l$.

Neitropēnijas gadījumā:

Dodiet norādījumus pacientam nekavējoties pārtraukt lietot deferipronu un citus medikamentus, kas var izraisīt neitropēniju. Infekcijas riska samazināšanai pacientam jāiesaka ierobežot kontaktus ar citiem cilvēkiem. Konstatējot neitropēniju, nekavējoties veiciet pilnu asins ainas analīzi ar leukocītu skaitu, koriģētu uz kodolaino sarkano asins šūnu pastāvēšanu, neitrofilu skaitu un trombocītu skaitu un turpmāk atkārtojiet analīzi katru dienu. Pēc izārstēšanās no neitropēnijas ir ieteicams trīs nedēļu laikā ik nedēļu veikt pilnu asinsainas analīzi, leukocītu, neitrofilu un trombocītu skaita noteikšanu, lai pārlicinātos par pilnīgu pacienta izārstēšanos. Ja vienlaikus ar neitropēniju tiek konstatētas jebkādas infekcijas pazīmes, jāveic atbilstošu kultūru izdalīšana un diagnostikas procedūras un jānozīmē piemērota ārstēšanas programma.

Smagas neitropēnijas vai agranulocitozes gadījumā:

Izpildiet iepriekšminētos norādījumus un nozīmējiet atbilstošu terapiju, piemēram, granulocītu koloniju stimulējošo faktoru, sākot ar konstatēšanas dienu. Nozīmējiet to katru dienu līdz stāvoklis uzlabojas. Nodrošiniet izolāciju un klīniskas nepieciešamības gadījumā nosūtiet pacientu uz slimnīcu.

Par provokatīvām pārbaudēm ir pieejama tikai ierobežota informācija. Tāpēc neitropēnijas gadījumā provokatīvā pārbaude nav ieteicama. Agranulocitozes gadījumā provokatīvā pārbaude ir kontraindicēta.

Kancerogēnās īpašības/mutagenitāte

Ņemot vērā rezultātus attiecībā uz genotoksicitāti, nevar izslēgt deferiprona iespējamo kancerogēno iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Plazmas Zn²⁺ koncentrācija

Ir ieteicams veikt plazmas Zn²⁺ koncentrācijas pārbaudi un deficīta gadījumā ieteicams to papildināt.

HIV pozitīvie vai citi pacienti ar imunitātes traucējumiem

Nav datu attiecībā uz deferiprona lietošanu HIV pozitīviem vai citiem pacientiem ar imunitātes traucējumiem. Ņemot vērā, ka deferiprons var būt saistīts ar neitropēniju un agranulocitozi, terapiju pacientiem ar imunitātes traucējumiem drīkst nozīmēt tikai tad, ja potenciālais ieguvums pārsniedz potenciālo risku.

Nieru un aknu darbības traucējumi un aknu fibroze

Nav pieejami dati par deferiprona izmantošanu pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā vai smagiem aknu darbības traucējumiem. Deferiprona terapijas laikā šiem pacientiem jāveic nieru un aknu darbības novērošana. Seruma alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmeņa stabilas paaugstināšanās gadījumā jāapsver deferiprona terapijas pārtraukšana.

Talasēmijas pacientiem ir novērojama saistība starp aknu fibrozi un pārmērīgu dzelzs saturu un/vai C hepatītu. Jāpievērš īpaša uzmanība, lai nodrošinātu optimālu dzelzs helātu veidošanos pacientiem ar C hepatītu. Šiem pacientiem ir ieteicama rūpīga aknu histoloģiska kontrole.

Urīna krāsas izmaiņas

Pacienti jāinformē, ka viņu urīns var kļūt sarkanbrūns sakarā ar dzelzs un deferiprona kompleksa izvadīšanu.

Neiroloģiski traucējumi

Neiroloģiskie traucējumi novēroti bērniem, kas vairākus gadus ir saņēmuši vairāk kā 2,5 reizes lielāku devu par maksimāli ieteicamo, taču ir bijuši novēroti arī pie deferiprona standarta devām. Zāļu izrakstītājiem tiek atgādināts, ka devas, kas pārsniedz 100 mg/kg/dienā, nav ieteicamas. Deferiprona lietošana jāpārtrauc, ja tiek novēroti neiroloģiskie traucējumi (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Kombinēta lietošana ar citiem dzelzs helātu veidojošiem līdzekļiem

Kombinētās terapijas lietošana ir paredzēta tikai atsevišķos gadījumos. Reakcija uz terapiju periodiski ir jāizvērtē un rūpīgi jānovēro, vai neparādās nelabvēlīgas blakusparādības. Ir ziņots par nāves un dzīvības apdraudošiem gadījumiem (agranulocitozes dēļ) pēc deferiprona un deferoksamīna kombinētas lietošanas. Kombinētā terapija ar deferoksamīnu netiek rekomendēta, ja monoterapija ar jebkuru helātu veidotāju ir atbilstoša vai ja ferritīns serumā nokrīt zem 500 µg/l. Nav daudz datu par Ferriprox un deferasiroksa kombinētu lietošanu un tāpat ir jābūt uzmanīgiem, ja grasāties lietot šos medikamentus kombinēti.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā deferiprona izraisītās neitropēnijas mehānisms nav zināms, pacienti nedrīkst lietot medikamentus, par kuriem ir zināms, ka tie izraisa neitropēniju, vai medikamentus, kas var izraisīt agranulocitozi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tā kā deferiprons saistās ar metāla katjoniem, pastāv mijiedarbības iespēja starp deferipronu un medikamentiem, kuri satur trīsvērtīgus katjonus, piemēram, antacīdiem uz alumīnija bāzes. Tāpēc nav ieteicams lietot deferipronu kopā ar alumīniju saturošiem antacīdiem.

Vienlaicīgas deferiprona un C vitamīna lietošanas drošība oficiāli nav pētīta. Tā kā ir ziņojumi par nelabvēlīgu mijiedarbību, kas var rasties starp deferoksamīnu un C vitamīnu, jābūt piesardzīgiem, vienlaicīgi nozīmējot deferipronu un C vitamīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par deferiprona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Sievietēm, kuras ir reproduktīvā vecumā, jārekomendē izsargāties no grūtniecības zāļu klastogēno un teratogēno īpašību dēļ. Šīm sievietēm jāiesaka lietot kontracepcijas līdzekļus un, ja iestājas grūtniecība vai viņas to plāno, jārekomendē nekavējoties pārtraukt deferiprona lietošanu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai deferiprons izdalās mātes pienā. Nav veikts neviens prenatāls vai postnatāls reproduktīvais pētījums ar dzīvniekiem. Deferipronu nedrīkst lietot mātes, kuras baro bērnu ar krūti. Ja ārstēšana ir obligāti nepieciešama, barošana ar krūti jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ietekme uz auglību vai agrīno embrija attīstību dzīvniekiem nav atklāta (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma informācijas apkopojums

Klīnisko pētījumu laikā visbiežāk minētās deferiprona terapijas blakusparādības bija slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā un hromatūrija, kas, saskaņā ar ziņojumiem, tika konstatētas vairāk nekā 10% pacientu. Visnopietnākā nevēlamā terapijas blakusparādība, par ko ziņots deferiprona klīniskajos pētījumos, bija agranulocitoze, definēta kā absolūtais neitrofilu skaits, ir mazāks par $0,5 \times 10^9/l$, un šī blakusparādība tika konstatēta apmēram 1% pacientu. Mazāk smagas neitropēnijas epizodes tika konstatētas apmēram 5% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību biežums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

ORGĀNU SISTĒMU KLASE	ĻOTI BIEŽI ($\geq 1/10$)	BIEŽI ($\geq 1/100$ LĪDZ $< 1/10$)	BIEŽUMI NAV ZINĀMI
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija Agranulocitoze	
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitātes reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Pastiprināta ēstgriba	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Sāpes vēderā Vemšana	Caureja	
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi, nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hromatūrija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nespēks	
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Visnopietnākā nevēlamā terapijas blakusparādība, par ko ziņots deferiprona klīniskajos pētījumos, ir agranulocitoze (neitrofīli $< 0,5 \times 10^9/l$) ar biežumu 1,1% (0,6 gadījumi uz 100 ārstēšanas pacientgadiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nedaudz vieglāka neitropēnijas forma (neitrofīli $< 1,5 \times 10^9/l$) ir novērota 4,9% gadījumu (2,5 gadījumu uz 100 ārstēšanas pacientgadiem). Šie rādītāji jāvērtē paaugstinātā neitropēnijas biežuma kontekstā talasēmijas pacientiem, sevišķi pacientiem ar hipersplēnismu.

Pacientiem, kas tika ārstēti ar deferipronu, tiek novēroti caurejas gadījumi, kas pārsvarā ir viegli un pārejoši. Iedarbība uz kuņģa un zarnu darbību ir biežāk novērojama, uzsākot terapiju, un vairumam pacientu pāriet dažu nedēļu laikā bez ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem var būt ieteicams samazināt deferiprona devu un ar laiku atgriezties pie iepriekšējās devas. Ar deferipronu ārstētiem pacientiem tika novēroti arī artropātijas gadījumi diapazonā no vieglām sāpēm vienā vai vairākās locītavās līdz smagam artrītam ar eksudātu un būtisku darbnespēju. Vieglākas artropātijas gadījumi pārsvarā ir pārejoši.

Ziņojumos ir minēts, ka dažiem pacientiem, kas lietoja deferipronu, tika konstatēts paaugstināts aknu enzīmu līmenis serumā. Vairumam šo pacientu šī paaugstināšanās bija asimptomātiska un pārejoša, un līmenis atgriezās sākotnējā stāvoklī bez deferiprona lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem progresēja fibroze, kas saistīta ar paaugstināto dzelzs līmeni vai C hepatītu.

Ar deferipronu saistīts zems plazmas cinka līmenis tika novērots nelielai pacientu daļai. Līmenis normalizējās, pielietojot perorālo cinka papildināšanu.

Neiroloģiskie traucējumi (piemēram, smadzenīšu simptomi, diplopija, laterāls nistagms, psihomotors kavējums, roku kustības un aksiāla hipotonija) ir novēroti bērniem, kuriem brīvprātīgi izrakstīta deva, kas ir vairāk kā 2,5 reizes lielāka par maksimāli ieteicamo 100 km/kg/dienā vairāku gadu laikā. Hipotonijas, līdzsvara trūkuma, staigāšanas nespējas epizodes un hipertoniya ar nespēju kustināt ekstremitātes ir novērota bērniem pēcreģistrācijas periodā, lietojot deferipronu standarta devās.

Neiroloģiskie traucējumi pakāpeniski samazinājās, kad deferiprona lietošana tika pārtraukta (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu).

Kombinētas terapijas (deferiprona un deferoksamīna) drošuma profils, kas novērots klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācija periodā vai publicētajā literatūrā, atbilda monoterapijai raksturotajam.

Dati no apkopotas drošuma datu bāzes no klīniskajiem pētījumiem (1343 pacienti-gadi ar Ferriprox monoterapiju un 244 pacienti-gadi ar Ferriprox un deferoksamīna) uzrādīja statistiski ($p < 0.05$) ievērojamas atšķirības blakusparādību novērojumos, balstoties uz orgānu sistēmu klasifikācijas - sirds funkcijas traucējumiem, skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumiem un nieru un urīnizvades sistēmas traucējumiem. Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumu un nieru un urīnizvades sistēmas traucējumu gadījumu bija mazāk kombinētās terapijas laikā nekā monoterapijas, bet sirds funkcijas traucējumu bija vairāk kombinētās terapijas laikā nekā monoterapijas laikā. Vairāk sirds funkcijas traucējumu kombinētās terapijas laikā nekā monoterapijas laikā iespējams bija saistīts ar to, ka pacientiem, kas saņēma kombinēto terapiju, jau iepriekš bija sirds funkcijas traucējumi. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem, kas lieto kombinēto terapiju, neattīstās sirds notikumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

18 bērniem un 97 pieaugušajiem, kas saņēma kombinētu terapiju, nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums nebija īpaši atšķirīgs starp abām vecumu grupām, izņemot artropātijas gadījumus (11,1% bērniem pret nevienu pieaugušo grupā, $p = 0.02$). Reakciju biežuma novērtēšana uz 100 pacientiem-gadiem parādīja, ka tikai caurejas biežums bērniem bija ievērojami augstāks (11,1) nekā pieaugušajiem (2,0, $p = 0.01$).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav saņemti ziņojumi par akūtas pārdozēšanas gadījumiem. Tomēr bērniem, kuriem vairākus gadus ilgi brīvpātīgi ir ordinētas preparāta devas, kuru lielums vairāk kā 2,5 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu (100 mg/kg dienā), tika novēroti neiroloģiski traucējumi (piemēram, smadzenīšu simptomi, diplopija, laterāls nistagms, psihomotors kavējums, roku kustības un aksiāla hipotonija). Pēc deferiprona lietošanas pārtraukšanas neiroloģiskie traucējumi pakāpeniski samazinājās.

Pārdozēšanas gadījumā pacientam jānodrošina rūpīga klīniska uzraudzība.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Dzelzs helātus veidojošs līdzeklis, ATĶ kods: V03AC02

Darbības mehānisms

Aktīvā vielā ir deferiprons (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridīn-4-ons), bidentāts ligands, kas saistās ar dzelzi molārajā attiecībā 3:1.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskie pētījumi uzrādīja, ka Ferriprox efektīvi veicina dzelzs ekskreciju un ka 25 mg/kg deva trīs reizes dienā spēj novērst dzelzs uzkrāšanās pieaugumu, kas novērtējams pēc seruma feritīna, no transfūzijas atkarīgiem talasēmijas pacientiem. Dati no publicētās literatūras par dzelzs balansu talasēmijas pacientiem uzrāda, ka Ferriprox vienlaicīga lietošana ar deferoksamīnu (abu helātu veidotāju kombinēta lietošana vienā dienā, vai nu vienlaicīgi, vai secīgi, piem., Ferriprox dienā, bet

deferoksamīns nakts laikā), veicināja lielāku dzelzs izdalīšanos nekā vienam medikamentam. Ferriprox devas tajos pētījumos bija no 50 līdz 100 mg/kg/dienā un deferoksamīna devas - no 40 līdz 60 mg/kg/dienā. Taču dzelzs izvadīšanas terapija ne vienmēr var aizsargāt pret dzelzs izraisītiem orgānu bojājumiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījumos LA16-0102, LA-01 un LA08-9701 Ferriprox spēja kontrolēt feritīna līmeni serumā no asins pārļiešanām atkarīgu talasēmijas pacientu tika salīdzināta ar deferoksamīna iedarbību. Ferriprox un deferoksamīns līdzvērtīgi veicināja dzelzs daudzuma organismā absolūto stabilizēšanos vai mazināšanos, lai gan šiem pacientiem līdz ar pārlietajām asinīm organismā tika regulāri ievadīts dzelzs (veicot regresijas analīzi, pacientu, kuriem feritīna līmenis serumā samazinājās, īpatsvars abās grupās bija vienāds; $p > 0,05$).

Pētījumos tika izmantota arī magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (MRI), metode, T2*, lai noteiktu dzelzs daudzumu miokardā. Palielināts dzelzs daudzums izraisa no koncentrācijas atkarīgu MRI T2* signāla zudumu, tādēļ paaugstināta dzelzs koncentrācija miokardā samazina MRI T2* vērtību. Ja miokarda MRI T2* ir mazākas par 20 ms, tas liecina palielinātu dzelzs daudzumu sirdī. MRI T2* pagarināšanās terapijas laikā liecina, ka sirdī samazinās dzelzs daudzums. Ir dokumentēta pozitīva korelācija starp MRI T2* vērtībām un sirds funkciju (noteiktu ņemot vērā kreisā kambara izviedes frakciju (LVEF)).

Pētījumā LA16-0102 Ferriprox spēja samazināt no asins pārļiešanām atkarīgu talasēmijas pacientu dzelzs koncentrāciju un uzlabot sirds funkciju (noteiktu ņemot vērā kreisā kambara izviedes frakciju (LVEF)), tika salīdzināta ar deferoksamīna iedarbību. Sešdesmit vienu pacientu ar palielinātu dzelzs daudzumu sirdī, kas iepriekš tika ārstēti ar deferoksamīnu, pēc nejaušīnāšanas principa iedalīja divas grupās. Vienā grupā pacienti turpināja saņemt deferoksamīnu (vidēji 43 mg/kg/dienā; N=31), bet otrā grupā dalībnieki sāka lietot Ferriprox (vidēji 92 mg/kg/dienā; N=29). Vairāk kā 12 mēnešu ilgā pētījuma Ferriprox labāk, nekā deferoksamīns spēja samazināt dzelzs daudzumu sirdī. Pacientiem, kas tika ārstēti ar Ferriprox, sirds T2* pagarinājās par vairāk nekā 3 ms, salīdzinot ar apmēram 1 ms pacientiem, kas tika ārstēti ar deferoksamīnu. Vienlaicīgi, salīdzinot ar pirmsārstēšanas stāvokli, LVEF Ferriprox grupā palielinājās par $3,07 \pm 3,58$ absolūtajās vienībās (%), bet deferoksamīna grupā par $0,32 \pm 3,38$ absolūtajās vienībās (%) (atšķirība starp grupām $p=0,003$).

Pētījumā LA12-9907 tika salīdzināta 129 *thalassemia major* slimnieki, kas vismaz 4 gadus tika ārstēti ar Ferriprox (N=54) vai deferoksamīnu (N=75), dzīvildze, kā arī, tas, cik daudziem no viņiem attīstījās vai progresēja sirds slimības. Sirds stāvoklis tika vērtēts veicot ehokardiogrammu, elektrokardiogrammu, izmantojot Ņujorkas Sirds asociācijas (New York Heart Association) klasifikāciju, kā arī uzskaitot nāves gadījumus sirds slimību rezultātā. Pirmajā novērtēšanā abās pacientu grupās ar sirds funkciju traucējumiem procentuāli nebija nozīmīgas atšķirības (13% Ferriprox salīdzinot ar 16% deferoksamīnam). Pacientiem ar sirds funkciju traucējumi pirmajā novērtējumā, kuri nebija ārstēti ar deferoksamīnu salīdzinājumā ar četriem pacientiem (33%), ārstētiem ar deferoksamīnu sirds funkcijas pasliktinājās ($p=0,245$). Sirds funkciju traucējumi pirmo reizi tika diagnosticēti 13 (20,6%) ar deferoksamīnu ārstētajiem pacientiem un 2 (4,3%) ar Ferriprox ārstētajiem pacientiem, kas pirmajā stāvokļa novērtēšanā bija veseli ($p=0,013$). Kopumā no pirmās līdz pēdējai stāvokļa novērtēšanai ar Ferriprox ārstētiem pacientiem, mazāk nekā ar deferoksamīnu ārstētiem pacientiem novēroja sirds funkciju pasliktināšanos (4% salīdzinot ar 20%, $p=0,007$).

Publikāciju dati sakrīt ar Apotex pētījumu rezultātiem, kas uzrādīja, ka ar Ferriprox ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar tiem, kas tika ārstēti ar deferoksamīnu, retāk attīstījās sirds slimības un/vai uzlabojās dzīvildze.

Randomizētā, placebo kontrolētā, dubultklā pētījumā tika novērtēta vienlaicīgas terapijas ar Ferriprox un deferoksamīnu ietekme uz talasēmijas pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši standarta helātu veidojošu līdzekļu monoterapiju ar zemādas deferoksamīnu un kuriem bija viegla vai vidēji smaga sirds dzelzs slodze (miokarda T2* no 8 līdz 20 ms). Pēc randomizācijas 32 pacienti saņēma deferoksamīnu (34,9 mg/kg/dienā 5 dienas/nedēļā) un Ferriprox (75 mg/kg/dienā) un 33 pacienti saņēma deferoksamīna monoterapiju (43,4 mg/kg/dienā 5 dienas/nedēļā). Pēc viena gada pētījuma

pacienti ar vienlaicīgu helātu veidojošu līdzekļu terapiju bija ievērojami lielāks ferritīna serumā samazinājums (1574 µg/l līdz 598 µg/l ar vienlaicīgu terapiju vs. 1379 µg/l līdz 1146 µg/l ar deferoksamīna monoterapiju, $p < 0,001$), ievērojami lielāks samazinājums miokarda dzelzs pārslodzē, ko izvērtēja ar kāpumu MRI T2* (11,7 ms līdz 17,7 ms ar vienlaicīgu terapiju vs. 12,4 ms līdz 15,7 ms ar deferoksamīna monoterapiju, $p = 0,02$) un ievērojamu aknu dzelzs koncentrācijas samazinājumu, ko arī izvērtēja ar kāpumu MRI T2* (4,9 ms līdz 10,7 ms ar vienlaicīgu terapiju vs. 4,2 ms līdz 5,0 ms ar deferoksamīna monoterapiju, $p < 0,001$).

Pētījuma LA37-1111 mērķis bija vienas deferiprona iekšķīgas terapeitiskās devas (33 mg/kg) un vienas iekšķīgas supraterapeitiskas devas (50 mg/kg) ietekmes novērtēšana uz sirds QT intervāla ilgumu veselam cilvēkam. Terapeitiskās devas un placebo vismazāko kvadrātu vidējā maksimālā atšķirība bija 3,01 ms (95% vienpusējā augšējā kontrolrobeža: 5,01 ms), bet supraterapeitiskās devas un placebo vismazāko kvadrātu vidējā maksimālā atšķirība bija 5,23 ms (95% vienpusējā augšējā kontrolrobeža: 7,19 ms). Tika izdarīts secinājums, ka Ferriprox būtiski nepagarina QT intervālu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Deferiprons ātri uzsūcas no kuņģa zarnu trakta augšējās daļas. Augstākā koncentrācija serumā tiek sasniegta 45 līdz 60 minūšu laikā pēc vienas devas tukšā dūšā. Paēdušiem pacientiem šis laiks var pagarināties līdz 2 stundām.

Pēc 25 mg/kg devas paēdušiem pacientiem tika noteikta zemāka maksimālā koncentrācija serumā (85 µmol/l) nekā neēdušiem pacientiem (126 µmol/l), lai gan absorbētā deferiprona daudzums nesamazinājās, lietojot to kopā ar ēdienu.

Biotransformācija

Deferiprons pārsvarā tiek metabolizēts glikuronīda konjugātā. Šim metabolītam trūkst dzelzs saistošās spējas sakarā ar deferiprona 3-hidroksilgrupas inaktivāciju. Augstākā glikuronīda koncentrācija serumā tiek sasniegta 2 līdz 3 stundu laikā pēc deferiprona iedzeršanas.

Eliminācija

No cilvēka organisma deferiprons tiek pārsvarā izvadīts caur nierēm; tiek ziņots, ka 75% līdz 90% no iekšķīgi lietotās devas izdalās ar urīnu pirmo 24 stundu laikā brīva deferiprona, glikuronīda metabolīta un dzelzs deferiprona formā. Tiek ziņots, ka ar izkārņojumiem izdalās mainīgs preparāta daudzums. Eliminācijas pusperiods vairumam pacientu ir 2 – 3 stundas.

Nieru darbības traucējumi

Lai noteiktu nieru darbības traucējumu ietekmi uz vienas 33 mg/kg iekšķīgas Ferriprox devas drošumu, panesību un farmakokinētiku, tika veikts atklāts, nerandomizēts klīniskais pētījums paralēlās grupās. Pētāmās personas tika iedalītas 4 grupās, pamatojoties uz paredzamo glomerulu filtrācijas ātrumu (eGFR): veseli brīvprātīgie (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²), viegli nieru darbības traucējumi (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m²), vidēji smagi nieru darbības traucējumi (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) un smagi nieru darbības traucējumi (eGFR 15–29 mL/min/1,73 m²). Sistēmiska terapija ar deferipronu un tā metabolītu deferipronu 3-O-glikuronīdu tika novērtēta pēc PK parametriem C_{max} un AUC.

Neatkarīgi no nieru traucējumu pakāpes lielākā daļa Ferriprox devas tika izdalīta ar urīnu pirmo 24 stundu laikā kā deferiprona 3-O-glikuronīds. Nozīmīga nieru darbības traucējumu ietekme uz sistēmisku terapiju ar deferipronu netika novērota. Sistēmiska terapija ar neaktīvo 3-O-glikuronīdu pieauga, palielinoties eGFR. Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem, Ferriprox dozēšanu nav nepieciešams pielāgot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Ferriprox drošums un farmakokinētika pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Lai noteiktu aknu darbības traucējumu ietekmi uz vienas 33 mg/kg iekšķīgas Ferriprox devas drošumu, panesību un farmakokinētiku, tika veikts atklāts, nerandomizēts klīniskais pētījums paralēlās

grupās. Pētāmās personas tika iedalītas 3 grupās, pamatojoties uz Child-Pugh klasifikācijas punktu sistēmu: veseli brīvprātīgie, viegli aknu darbības traucējumi (A klase: 5– 6 punkti) un vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B klase: 7– 9 punkti). Sistēmiska terapija ar deferipronu un tā metabolītu deferiprona 3-*O*-glikuronīdu tika novērtēta pēc PK parametriem C_{max} un AUC. Deferiprona AUC rezultāti neatšķīrās starp dažādām terapijas grupām, savukārt C_{max} rezultāti samazinājās par 20 % pētāmām personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Deferiprona-3-*O*-glikuronīda AUC rezultāti samazinājās par 10 %, savukārt C_{max} par 20 % pētāmām personām ar viegliem vai vidēji smagiem traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nopietni nelabvēlīgi aknu un nieru bojājumi tika novēroti vienai pētāmai personai ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem Ferriprox devas režīmu nav nepieciešams pielāgot pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz deferiprona un deferiprona 3-*O*-glikuronīdu farmakokinētiku netika novērtēta. Ferriprox drošums un farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskie pētījumi tika veikti ar dzīvniekiem, tai skaitā pelēm, žurkām, trušiem, suņiem un pērtiķiem.

Visbiežāk dzīvniekiem bez dzelzs uzkrājumiem ar devu 100 mg/kg dienā un vairāk tika novērota hematoloģiskā iedarbība, piemēram, kaulu smadzeņu audu šūnu trūkums un perifēriskās asins pazemināts WBC, RBC un/vai trombocītu skaits.

Ir ziņots, ka dzīvniekiem bez dzelzs uzkrājumiem pie devas 100 mg/kg dienā un vairāk tika novērota aizkrūts dziedzeru, limfātisko audu un sēklinieku atrofija un virsnieru hipertrofija.

Nav veikti deferiprona kancerogēnās iedarbības pētījumi ar dzīvniekiem. Deferiprona genotoksicitāte tika novērtēta vairākos laboratorijas testos mēģenē (*in vitro*) un testos dzīvā organismā (*in vivo*). Deferipronam nenovēroja tiešas mutagēnās īpašības, taču laboratorijas analīzes *in vitro* un pētījumi ar dzīvniekiem *in vivo* uzrādīja tam spēju izraisīt hromosomu defektus.

Deferipronam novēroja teratogēno un embriotoksisko ietekmi reproduktivitātes pētījumos grūsnām žurkām un trušiem bez dzelzs uzkrājumiem pie vismaz 25 mg/kg dienas devām. Žurku tēviņiem un mātītēm bez dzelzs uzkrājumiem, kas pirms pārošanās un līdz beigām (tēviņi) vai agrīnā grūtniecības periodā (mātītes) saņēma deferiprona perorāli līdz 75 mg/kg divas reizes dienā 28 dienas (tēviņi) vai 2 nedēļas (mātītes) nenovēroja nekādu ietekmi uz auglību vai agrīno embrija attīstību. Mātītēm tika pārbaudīta ietekme uz meklēšanās cikla atlikšanas laiku, lai apstiprinātu visu devu ietekmi uz pārošanos.

Prenatālie vai postnatālie reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem netika veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze

Magnija stearāts

Koloidāls silīcija dioksīds

Apvalks

Hipromeloze

Makrogols
Titāna dioksīds

Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes

Tabletes kodols

Metilceluloze USP A15LV
Krospovidons
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze 2910 USP/EP (ASV farmakopeja /ES farmakopeja)
Hidroksipropilceluloze
Makrogols
Titāna dioksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes

5 gadi.

Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes

4 gadi.

Izlietojiet 50 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas reizes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē. Sargāt no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelītēs ar bērniem drošu polipropilēna vāciņu.

Iepakojumā ir 100 tabletes.

Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelīte ar bērniem drošu polipropilēna vāciņu un desikantu.

Iepakojumā ir 50 tabletes.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden

Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes
EU/1/99/108/001

Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes
EU/1/99/108/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1999. gada 25. augusts.
Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2009. gada 25. augusts.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ferriprox 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs iekšķīgi lietojamā šķīduma ml satur 100 mg deferiprona (deferiprone) (25 g deferiprona 250 ml un 50 g deferiprona 500 ml).

Palīgviela ar zināmu iedarbību
katrs iekšķīgi lietojamā šķīduma ml satur 0,4 mg krāsvielas Saulrieta dzeltenais (Sunset Yellow) (E110).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.
Caurspīdīgs, sarkani oranžas krāsas šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ferriprox monoterapija ir paredzēta talasēmijas pacientiem ar pārmērīgu dzelzs daudzumu, ja pašreizējā helātu terapija ir kontrindicēta vai nav atbilstoša.

Ferriprox kombinācijā ar citu helātu veidotāju (skatīt 4.4. apakšpunktu) ir paredzēts talasēmijas pacientiem, ja monoterapija ar jebkuru dzelzs helātu veidotāju nav efektīva vai ja pārmērīgs dzelzs daudzums rada briesmas dzīvībai (galvenokārt sirds funkciju pārslodze) un ir nepieciešama ātra vai intensīva korekcija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar deferipronu jāuzsāk un jāturpina ārstam, kam ir pieredze talasēmijas slimnieku ārstēšanā.

Devas

Deferipronu parasti ordinē 25 mg devā uz 1 kilogramu (25 mg/kg) ķermeņa masas, iekšķīgi, trīs reizes dienā, tādējādi dienas kopējā deva ir 75 mg/kg ķermeņa masas. Devu uz vienu ķermeņa masas kilogramu aprēķina līdz tuvākajiem 2,5 ml. Tālāk skatiet tabulu ar ieteicamajām devām, ķermeņa masai pieaugot ik pa 10 kg.

Devu tabula

Lai iegūtu aptuveni 75 mg uz ķermeņa masas kilogramu dienā (75 mg/kg/dienā), izmantojiet šajā tabulā ieteikto iekšķīgi lietojamā šķīduma apjomu uz pacienta ķermeņa svaru. Tabulā norādītas ieteicamās devas, ķermeņa svaram pieaugot ik pa 10 kg.

Ķermeņa masa (kg)	Kopējā dienas deva (mg)	Devā (mg, trīs reizes dienā)	ml iekšķīgi lietojamā šķīduma (trīs reizes dienā)
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

Nav ieteicama kopējā dienas deva, kas pārsniedz 100 mg/kg ķermeņa masas, jo iespējams paaugstināts nevēlamo blakusparādību risks (skatīt 4.4.; 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Devu pielāgošana

Feriprox spēja samazināt dzelzs daudzumu organismā ir tieši atkarīga no preparāta devas, kā arī dzelzs daudzuma organismā. Lai novērtētu helātu režīma spēju kontrolēt dzelzs daudzumu organismā ilgstošā laika periodā, pēc Feriprox terapijas uzsākšanas ir ieteicams reizi divos vai trijos mēnešos pārbaudīt feritīna koncentrāciju serumā vai arī noteikt citus indikatorus, kas liecinātu par dzelzs daudzumu organismā. Deva ir jākorrigē atbilstoši konkrētā pacienta reakcijai, kā arī terapijas mērķiem (dzelzs daudzuma organismā saglabāšana vai arī samazināšana). Deferiprona terapijas pārtraukšanu var apsvērt, ja seruma feritīns samazinās vairāk par 500 µg/l.

Devu pielāgošana, ja tiek lietoti citi dzelzs helātu veidotāji

Pacientiem, kuriem monoterapija nav atbilstoša, Feriprox var tikt lietots ar deferoksamīnu standarta devās (75 mg/kg/dienā), bet tas nedrīkst pārsniegt 100 mg/kg/dienā.

Ja ir dzelzs izraisīta sirds mazspēja, Feriprox 75-100 mg/kg/dienā ir pievienojams deferoksamīna terapijai. Informāciju skatīt deferoksamīna zāļu aprakstā.

Pacientiem, kuriem feritīna līmenis serumā nokrīt zem 500 µg/l, vienlaicīga lietošana ar dzelzs helātu veidojošiem līdzekļiem nav ieteicama, jo pastāv dzelzs pārmērīgas izvadīšanas risks.

Pediātriskā populācija

Par deferiprona lietošanu 6 līdz 10 gadus veciem bērniem ir ierobežoti dati, bet par deferiprona lietošanu bērniem, kas jaunāki par 6 gadiem, nav datu.

Nieru darbības traucējumi

Devu nav nepieciešams pielāgot pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Feriprox drošums un farmakokinētika pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Devu nav nepieciešams pielāgot pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Feriprox drošums un farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav zināma.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai kādu no palīgvielām, kas minētas apakšpunktā 6.1.
- Atkārtoti neitropēnijas gadījumi slimības vēsturē.
- Agranulocitoze slimības vēsturē.
- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Tā kā deferiprona izraisītās neitropēnijas mehānisms nav zināms, pacienti nedrīkst lietot medikamentus, par kuriem ir zināms, ka tie izraisa neitropēniju, vai medikamentus, kas var izraisīt agranulocitozi (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Neitropēnija/Agranulocitoze

Ir pierādīts, ka deferiprons izraisa neitropēniju, tai skaitā agranulocitozi. Pacientam katru nedēļu ir jānosaka neitrofilu skaits.

Klīniskajos pētījumos neitrofilu skaita iknedēļas pārbaudes ļāva efektīvi noteikt neitropēnijas un agranulocitozes gadījumus, un šīs epizodes, pārtraucot terapiju, tika novērstas. Ja deferiprona lietošanas laikā pacientam tiek konstatēta infekcija, terapija jāpārtrauc un biežāk jākontrolē neitrofilu skaits. Pacientiem jāiesaka nekavējoties ziņot ārstam par jebkādiem simptomiem, kas norāda uz infekciju, piemēram, drudzi, kakla sāpēm vai gripai līdzīgiem simptomiem.

Zemāk ir aprakstīta ieteicamā ārstēšana neitropēnijas gadījumā. Ir ieteicams sagatavoties šādai ārstēšanai pirms deferiprona nozīmēšanas jebkuram pacientam.

Ārstēšanu ar deferipronu nedrīkst nozīmēt pacientiem ar neitropēniju. Agranulocitozes un neitropēnijas risks ir lielāks, ja pacienta absolūto neitrofilu skaits (ANS) ir mazāks par $1,5 \times 10^9/l$.

Neitropēnijas gadījumā:

Dodiet norādījumus pacientam nekavējoties pārtraukt lietot deferipronu un citus medikamentus, kas var izraisīt neitropēniju. Infekcijas riska samazināšanai pacientam jāiesaka ierobežot kontaktus ar citiem cilvēkiem. Konstatējot neitropēniju, nekavējoties veiciet pilnu asins ainas analīzi ar leukocītu skaitu, koriģētu uz kodolaino sarkano asins šūnu pastāvēšanu, neitrofilu skaitu un trombocītu skaitu un turpmāk atkārtojiet analīzi katru dienu. Pēc izārstēšanās no neitropēnijas ir ieteicams trīs nedēļu laikā ik nedēļu veikt pilnu asins ainas analīzi, leukocītu, neitrofilu un trombocītu skaita noteikšanu, lai pārliecinātos par pilnīgu pacienta izārstēšanos. Ja vienlaikus ar neitropēniju tiek konstatētas jebkādas infekcijas pazīmes, jāveic atbilstošu kultūru izdalīšana un diagnostikas procedūras un jānozīmē piemērota ārstēšanas programma.

Smagas neitropēnijas vai agranulocitozes gadījumā:

Izpildiet iepriekšminētos norādījumus un nozīmējiet atbilstošu terapiju, piemēram, granulocītu koloniju stimulējošo faktoru, sākot ar konstatēšanas dienu. Nozīmējiet to katru dienu līdz stāvoklis uzlabojas. Nodrošiniet izolāciju un klīniskas nepieciešamības gadījumā nosūtiet pacientu uz slimnīcu.

Par provokatīvām pārbaudēm ir pieejama tikai ierobežota informācija. Tāpēc neitropēnijas gadījumā provokatīvā pārbaude nav ieteicama. Agranulocitozes gadījumā provokatīvā pārbaude ir kontrindicēta.

Kancerogēnās īpašības/mutagenitāte

Ņemot vērā rezultātus attiecībā uz genotoksicitāti, nevar izslēgt deferiprona iespējamo kancerogēno iedarbību (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Plazmas Zn^{2+} koncentrācija

Ir ieteicams veikt plazmas Zn^{2+} koncentrācijas pārbaudi un deficīta gadījumā ieteicams to papildināt.

HIV pozitīvie vai citi pacienti ar imunitātes traucējumiem

Nav datu attiecībā uz deferiprona lietošanu HIV pozitīviem vai citiem pacientiem ar imunitātes traucējumiem. Ņemot vērā, ka deferiprons var būt saistīts ar neitropēniju un agranulocitozi, terapiju pacientiem ar imunitātes traucējumiem drīkst nozīmēt tikai tad, ja potenciālais ieguvums pārsniedz potenciālo risku.

Nieru un aknu darbības traucējumi un aknu fibroze

Nav pieejami dati par deferiprona izmantošanu pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā vai smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Jāievēro piesardzība pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā vai smagiem aknu darbības traucējumiem. Deferiprona terapijas laikā šiem pacientiem jāveic nieru un aknu darbības novērošana. Seruma alanīnaminotransferāzes (AlAT) līmeņa stabilas paaugstināšanās gadījumā jāapsver deferiprona terapijas pārtraukšana.

Talasēmijas pacientiem ir novērojama saistība starp aknu fibrozi un pārmērīgu dzelzs saturu un/vai C hepatītu. Jāpievērš īpaša uzmanība, lai nodrošinātu optimālu dzelzs helātu veidošanos pacientiem ar C hepatītu. Šiem pacientiem ir ieteicama rūpīga aknu histoloģiska kontrole.

Urīna krāsas izmaiņas

Pacienti jāinformē, ka viņu urīns var kļūt sarkanbrūns sakarā ar dzelzs un deferiprona kompleksa izvadīšanu.

Neiroloģiski traucējumi

Neiroloģiskie traucējumi novēroti bērniem, kas vairākus gadus ir saņēmuši vairāk kā 2,5 reizes lielāku devu par maksimāli ieteicamo, taču ir bijuši novēroti arī pie deferiprona standarta devām. Zāļu izrakstītājiem tiek atgādināts, ka devas, kas pārsniedz 100 mg/kg/dienā, nav ieteicamas. Deferiprona lietošana jāpārtrauc, ja tiek novēroti neiroloģiskie traucējumi (skatīt 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Kombinēta lietošana ar citiem dzelzs helātu veidojošiem līdzekļiem

Kombinētās terapijas lietošana ir paredzēta tikai atsevišķos gadījumos. Reakcija uz terapiju periodiski ir jāizvērtē un rūpīgi jānovēro, vai neparādās nelabvēlīgas blakusparādības. Ir ziņots par nāves un dzīvības apdraudošiem gadījumiem (agranulocitozes dēļ) pēc deferiprona un deferoksamīna kombinētas lietošanas. Kombinētā terapija ar deferoksamīnu netiek rekomendēta, ja monoterapija ar jebkuru helātu veidotāju ir atbilstoša vai ja ferritīns serumā nokrīt zem 500 µg/l. Nav daudz datu par Ferriprox un deferasiroksa kombinētu lietošanu un tāpat ir jābūt uzmanīgiem, ja grasāties lietot šos medikamentus kombinēti.

Palīgvielas

Ferriprox iekšķīgi lietojamais šķīdums satur krāsvielu Saulrieta dzeltenais (Sunset Yellow; E110), kas var izraisīt alerģisku reakciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tā kā deferiprona izraisītās neitropēnijas mehānisms nav zināms, pacienti nedrīkst lietot medikamentus, par kuriem ir zināms, ka tie izraisa neitropēniju, vai medikamentus, kas var izraisīt agranulocitozi (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Tā kā deferiprons saistās ar metāla katjoniem, pastāv mijiedarbības iespēja starp deferipronu un medikamentiem, kuri satur trīsvērtīgus katjonus, piemēram, antacīdiem uz alumīnija bāzes. Tāpēc nav ieteicams lietot deferipronu kopā ar alumīniju saturošiem antacīdiem.

Vienlaicīgas deferiprona un C vitamīna lietošanas drošība oficiāli nav pētīta. Tā kā ir ziņojumi par nelabvēlīgu mijiedarbību, kas var rasties starp deferoksamīnu un C vitamīnu, jābūt piesardzīgiem, vienlaicīgi nozīmējot deferipronu un C vitamīnu.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par deferiprona lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms.

Sievietēm, kuras ir reproduktīvā vecumā, jārekomendē jārekomendē izsargāties no grūtniecības zāļu klastogēno un teratogēno īpašību dēļ. Šīm sievietēm jāiesaka lietot kontracepcijas līdzekļus un, ja iestājas grūtniecība vai viņas to plāno, jārekomendē nekavējoties pārtraukt deferiprona lietošanu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai deferiprons izdalās mātes pienā. Nav veikts neviens prenatāls vai postnatāls reproduktīvais pētījums ar dzīvniekiem. Deferipronu nedrīkst lietot mātes, kuras baro bērnu ar krūti. Ja ārstēšana ir obligāti nepieciešama, barošana ar krūti jāpārtrauc (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

Ietekme uz auglību vai agrīno embrija attīstību dzīvniekiem nav atklāta. (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma informācijas apkopojums

Klīnisko pētījumu laikā visbiežāk minētās deferiprona terapijas blakusparādības bija slikta dūša, vemšana, sāpes vēderā un hromatūrija, kas, saskaņā ar ziņojumiem, tika konstatētas vairāk nekā 10% pacientu. Visnopietnākā nevēlamā terapijas blakusparādība, par ko ziņots deferiprona klīniskajos pētījumos, bija agranulocitoze, definēta kā absolūtais neitrofilu skaits, kas ir mazāks par $0,5 \times 10^9/l$, un šī blakusparādība tika konstatēta apmēram 1% pacientu. Mazāk smagas neitropēnijas epizodes tika konstatētas apmēram 5% pacientu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Blakusparādību biežums: ļoti bieži ($\geq 1/10$), Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

ORGĀNU SISTĒMU KLASE	ĻOTI BIEŽI ($\geq 1/10$)	BIEŽI ($\geq 1/100$ LĪDZ $< 1/10$)	BIEŽUMI NAV ZINĀMI
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Neitropēnija Agranulocitoze	
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitātes reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Pastiprināta ēstgriba	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Sāpes vēderā Vemšana	Caureja	
Ādas un zemādas audu bojājumi			Izsitumi, nātrene
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Artralģija	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Hromatūrija		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nespēks	
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis	

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Visnopietnākā nevēlamā terapijas blakusparādība, par ko ziņots deferiprona klīniskajos pētījumos, ir agranulocitoze (neitrofīli $< 0,5 \times 10^9/l$) ar biežumu 1,1% (0,6 gadījumi uz 100 ārstēšanas pacientgadiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Nedaudz vieglāka neitropēnijas forma (neitrofīli $< 1,5 \times 10^9/l$) ir novērota 4,9% gadījumu (2,5 gadījumu uz 100 ārstēšanas pacientgadiem). Šie rādītāji jāvērtē paaugstinātā neitropēnijas biežuma kontekstā talasēmijas pacientiem, sevišķi pacientiem ar hipersplēnismu.

Pacientiem, kas tika ārstēti ar deferipronu, tiek novēroti caurejas gadījumi, kas pārsvarā ir viegli un pārejoši. Iedarbība uz kuņģa un zarnu darbību ir biežāk novērojama, uzsākot terapiju, un vairumam pacientu pāriet dažu nedēļu laikā bez ārstēšanas pārtraukšanas. Dažiem pacientiem var būt ieteicams samazināt deferiprona devu un ar laiku atgriezties pie iepriekšējās devas. Ar deferipronu ārstētiem pacientiem tika novēroti arī artropātijas gadījumi diapazonā no vieglām sāpēm vienā vai vairākās locītavās līdz smagam artrītam ar eksudātu un būtisku darbnespēju. Vieglākas artropātijas gadījumi pārsvarā ir pārejoši.

Ziņojumos ir minēts, ka dažiem pacientiem, kas lietoja deferipronu, tika konstatēts paaugstināts aknu enzīmu līmenis serumā. Vairumam šo pacientu šī paaugstināšanās bija asimptomātiska un pārejoša un līmenis atgriezās sākotnējā stāvoklī bez deferiprona lietošanas pārtraukšanas vai devas samazināšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem progresēja fibroze, kas saistīta ar paaugstināto dzelzs līmeni vai C hepatītu.

Ar deferipronu saistīts zems plazmas cinka līmenis tika novērots nelielai pacientu daļai. Līmenis normalizējās, pielietojot perorālo cinka papildināšanu.

Neiroloģiskie traucējumi (piemēram, smadzenīšu simptomi, diplopija, laterāls nistagms, psihomotors kavējums, roku kustības un aksiāla hipotonija) ir novēroti bērniem, kuriem brīvprātīgi izrakstīta deva, kas ir vairāk kā 2,5 reizes lielāka par maksimāli ieteicamo 100 km/kg/dienā vairāku gadu laikā. Hipotonijas, līdzsvara trūkuma, staigāšanas nespējas epizodes un hipertoniya ar nespēju kustināt ekstremitātes ir novērota bērniem pēcreģistrācijas periodā, lietojot deferipronu standarta devās.

Neiroloģiskie traucējumi pakāpeniski samazinājās, kad deferiprona lietošana tika pārtraukta (skatīt 4.4. un 4.9. apakšpunktu).

Kombinētas terapijas (deferiprona un deferoksamīna) drošuma profils, kas novērots klīniskajos pētījumos, pēcreģistrācija periodā vai publicētajā literatūrā, atbilda monoterapijai raksturotajam.

Dati no apkopotas drošuma datu bāzes no klīniskajiem pētījumiem (1343 pacienti-gadi ar Ferriprox monoterapiju un 244 pacienti-gadi ar Ferriprox un deferoksamīna) uzrādīja statistiski ($p < 0.05$) ievērojamas atšķirības blakusparādību novērojumos, balstoties uz orgānu sistēmu klasifikācijas - sirds funkcijas traucējumiem, skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumiem un nieru un urīnizvades sistēmas traucējumiem. Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumu un nieru un urīnizvades sistēmas traucējumu gadījumu bija mazāk kombinētās terapijas laikā nekā monoterapijas, bet sirds funkcijas traucējumu bija vairāk kombinētās terapijas laikā nekā monoterapijas laikā. Vairāk sirds funkcijas traucējumu kombinētās terapijas laikā nekā monoterapijas laikā iespējams bija saistīts ar to, ka pacientiem, kas saņēma kombinēto terapiju, jau iepriekš bija sirds funkcijas traucējumi. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem, kas lieto kombinēto terapiju, neattīstās sirds notikumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

18 bērniem un 97 pieaugušajiem, kas saņēma kombinētu terapiju, nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums nebija īpaši atšķirīgs starp abām vecumu grupām, izņemot artropātijas gadījumus (11,1% bērniem pret nevienu pieaugušo grupā, $p = 0.02$). Reakciju biežuma novērtēšana uz 100 pacientiem-gadiem parādīja, ka tikai caurejas biežums bērniem bija ievērojami augstāks (11,1) nekā pieaugušajiem (2,0, $p = 0.01$).

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Nav saņemti ziņojumi par akūtas pārdozēšanas gadījumiem. Tomēr bērniem, kuriem vairākus gadus ilgi brīvpātīgi ir ordinētas preparāta devas, kuru lielums vairāk kā 2,5 reizes pārsniedz maksimālo ieteicamo devu (100 mg/kg dienā), tika novēroti neiroloģiski traucējumi (piemēram, smadzenīšu simptomi, diplopija, laterāls nistagms, psihomotors kavējums, roku kustības un aksiāla hipotonija). Pēc deferiprona lietošanas pārtraukšanas neiroloģiskie traucējumi pakāpeniski samazinājās.

Pārdozēšanas gadījumā pacientam jānodrošina rūpīga klīniska uzraudzība.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Dzelzs helātus veidojošs līdzeklis, ATĶ kods: V03AC02

Darbības mehānisms

Aktīvā vielā ir deferiprons (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridīn-4-ons), bidentāts ligands, kas saistās ar dzelzi molārajā attiecībā 3:1.

Farmakodinamiskā iedarbība

Klīniskie pētījumi uzrādīja, ka Ferriprox efektīvi veicina dzelzs ekskreciju un ka 25 mg/kg deva trīs reizes dienā spēj novērst dzelzs uzkrāšanās pieaugumu, kas novērtējams pēc seruma feritīna, no transfūzijas atkarīgiem talasēmijas pacientiem. Dati no publicētās literatūras par dzelzs balansu talasēmijas pacientiem uzrāda, ka Ferriprox vienlaicīga lietošana ar deferoksamīnu (abu helātu veidotāju kombinēta lietošana vienā dienā, vai nu vienlaicīgi, vai secīgi, piem., Ferriprox dienā, bet

deferoksamīns nakts laikā), veicināja lielāku dzelzs izdalīšanos nekā vienam medikamentam. Ferriprox devas tajos pētījumos bija no 50 līdz 100 mg/kg/dienā un deferoksamīna devas - no 40 līdz 60 mg/kg/dienā. Taču dzelzs izvadīšanas terapija ne vienmēr var aizsargāt pret dzelzs izraisītiem orgānu bojājumiem.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījumos LA16-0102, LA-01 un LA08-9701 Ferriprox spēja kontrolēt feritīna līmeni serumā no asins pārļiešanām atkarīgu talasēmijas pacientu tika salīdzināta ar deferoksamīna iedarbību. Ferriprox un deferoksamīns līdzvērtīgi veicināja dzelzs daudzuma organismā absolūto stabilizēšanos vai mazināšanos, lai gan šiem pacientiem līdz ar pārlietajām asinīm organismā tika regulāri ievadīts dzelzs (veicot regresijas analīzi, pacientu, kuriem feritīna līmenis serumā samazinājās, īpatsvars abās grupās bija vienāds; $p > 0,05$).

Pētījumos tika izmantota arī magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (MRI), metode, T2*, lai noteiktu dzelzs daudzumu miokardā. Palielināts dzelzs daudzums izraisa no koncentrācijas atkarīgu MRI T2* signāla zudumu, tādēļ paaugstināta dzelzs koncentrācija miokardā samazina MRI T2* vērtību. Ja miokarda MRI T2* ir mazākas par 20 ms, tas liecina palielinātu dzelzs daudzumu sirdī. MRI T2* pagarināšanās terapijas laikā liecina, ka sirdī samazinās dzelzs daudzums. Ir dokumentēta pozitīva korelācija starp MRI T2* vērtībām un sirds funkciju (noteiktu ņemot vērā kreisā kambara izviedes frakciju (LVEF)).

Pētījumā LA16-0102 Ferriprox spēja samazināt no asins pārļiešanām atkarīgu talasēmijas pacientu dzelzs koncentrāciju un uzlabot sirds funkciju (noteiktu ņemot vērā kreisā kambara izviedes frakciju (LVEF)), tika salīdzināta ar deferoksamīna iedarbību. Sešdesmit vienu pacientu ar palielinātu dzelzs daudzumu sirdī, kas iepriekš tika ārstēti ar deferoksamīnu, pēc nejaušīšanas principa iedalīja divas grupās. Vienā grupā pacienti turpināja saņemt deferoksamīnu (vidēji 43 mg/kg/dienā; N=31), bet otrā grupā dalībnieki sāka lietot Ferriprox (vidēji 92 mg/kg/dienā; N=29). Vairāk kā 12 mēnešu ilgā pētījuma Ferriprox labāk, nekā deferoksamīns spēja samazināt dzelzs daudzumu sirdī. Pacientiem, kas tika ārstēti ar Ferriprox, sirds T2* pagarinājās par vairāk nekā 3 ms, salīdzinot ar apmēram 1 ms pacientiem, kas tika ārstēti ar deferoksamīnu. Vienlaicīgi, salīdzinot ar pirmsārstēšanas stāvokli, LVEF Ferriprox grupā palielinājās par $3,07 \pm 3,58$ absolūtajās vienībās (%), bet deferoksamīna grupā par $0,32 \pm 3,38$ absolūtajās vienībās (%) (atšķirība starp grupām $p=0,003$).

Pētījumā LA12-9907 tika salīdzināta 129 *thalassemia major* slimnieki, kas vismaz 4 gadus tika ārstēti ar Ferriprox (N=54) vai deferoksamīnu (N=75), dzīvildze, kā arī, tas, cik daudziem no viņiem attīstījās vai progresēja sirds slimības. Sirds stāvoklis tika vērtēts veicot ehokardiogrammu, elektrokardiogrammu, izmantojot Ņujorkas Sirds asociācijas (New York Heart Association) klasifikāciju, kā arī uzskaitot nāves gadījumus sirds slimību rezultātā. Pirmajā novērtēšanā abās pacientu grupās ar sirds funkciju traucējumiem procentuāli nebija nozīmīgas atšķirības (13% Ferriprox salīdzinot ar 16% deferoksamīnam). Pacientiem ar sirds funkciju traucējumi pirmajā novērtējumā, kuri nebija ārstēti ar deferoksamīnu salīdzinājumā ar četriem pacientiem (33%), ārstētiem ar deferoksamīnu sirds funkcijas pasliktinājās ($p=0,245$). Sirds funkciju traucējumi pirmo reizi tika diagnosticēti 13 (20,6%) ar deferoksamīnu ārstētajiem pacientiem un 2 (4,3%) ar Ferriprox ārstētajiem pacientiem, kas pirmajā stāvokļa novērtēšanā bija veseli ($p=0,013$). Kopumā no pirmās līdz pēdējai stāvokļa novērtēšanai ar Ferriprox ārstētiem pacientiem, mazāk nekā ar deferoksamīnu ārstētiem pacientiem novēroja sirds funkciju pasliktināšanos (4% salīdzinot ar 20%, $p=0,007$).

Publikāciju dati sakrīt ar Apotex pētījumu rezultātiem, kas uzrādīja, ka ar Ferriprox ārstētajiem pacientiem, salīdzinot ar tiem, kas tika ārstēti ar deferoksamīnu, retāk attīstījās sirds slimības un/vai uzlabojās dzīvildze.

Randomizētā, placebo kontrolētā, dubultklā pētījumā tika novērtēta vienlaicīgas terapijas ar Ferriprox un deferoksamīnu ietekme uz talasēmijas pacientiem, kas iepriekš bija saņēmuši standarta helātu veidojošu līdzekļu monoterapiju ar zemādas deferoksamīnu un kuriem bija viegla vai vidēji smaga sirds dzelzs slodze (miokarda T2* no 8 līdz 20 ms). Pēc randomizācijas 32 pacienti saņēma deferoksamīnu (34,9mg/kg/dienā 5 dienas/nedēļā) un Ferriprox (75 mg/kg/dienā) un 33 pacienti saņēma deferoksamīna monoterapiju (43,4 mg/kg/dienā 5 dienas/nedēļā). Pēc viena gada pētījuma

pacienti ar vienlaicīgu helātu veidojošu līdzekļu terapiju bija ievērojami lielāks ferritīna serumā samazinājums (1574 µg/l līdz 598 µg/l ar vienlaicīgu terapiju vs. 1379 µg/l līdz 1146 µg/l ar deferoksamīna monoterapiju, $p < 0,001$), ievērojami lielāks samazinājums miokarda dzelzs pārslodzē, ko izvērtēja ar kāpumu MRI T2* (11,7 ms līdz 17,7 ms ar vienlaicīgu terapiju vs. 12,4 ms līdz 15,7 ms ar deferoksamīna monoterapiju, $p = 0,02$) un ievērojamu aknu dzelzs koncentrācijas samazinājumu, ko arī izvērtēja ar kāpumu MRI T2* (4,9 ms līdz 10,7 ms ar vienlaicīgu terapiju vs. 4,2 ms līdz 5,0 ms ar deferoksamīna monoterapiju, $p < 0,001$).

Pētījuma LA37-1111 mērķis bija vienas deferiprona iekšķīgas terapeitiskās devas (33 mg/kg) un vienas iekšķīgas supraterapeitiskas devas (50 mg/kg) ietekmes novērtēšana uz sirds QT intervāla ilgumu veselam cilvēkam. Terapeitiskās devas un placebo vismazāko kvadrātu vidējā maksimālā atšķirība bija 3,01 ms (95% vienpusējā augšējā kontrolrobeža: 5,01 ms), bet supraterapeitiskās devas un placebo vismazāko kvadrātu vidējā maksimālā atšķirība bija 5,23 ms (95% vienpusējā augšējā kontrolrobeža: 7,19 ms). Tika izdarīts secinājums, ka Ferriprox būtiski nepagarina QT intervālu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Deferiprons ātri uzsūcas no kuņģa zarnu trakta augšējās daļas. Augstākā koncentrācija serumā tiek sasniegta 45 līdz 60 minūšu laikā pēc vienas devas tukšā dūšā. Paēdušiem pacientiem šis laiks var pagarināties līdz 2 stundām.

Pēc 25 mg/kg devas paēdušiem pacientiem tika noteikta zemāka maksimālā koncentrācija serumā (85 µmol/l) nekā neēdušiem pacientiem (126 µmol/l), lai gan absorbētā deferiprona daudzums nesamazinājās, lietojot to kopā ar ēdienu.

Biotransformācija

Deferiprons pārsvarā tiek metabolizēts glikuronīda konjugātā. Šim metabolītam trūkst dzelzs saistošās spējas sakarā ar deferiprona 3-hidroksilgrupas inaktivāciju. Augstākā glikuronīda koncentrācija serumā tiek sasniegta 2 līdz 3 stundu laikā pēc deferiprona iedzeršanas.

Eliminācija

No cilvēka organisma deferiprons tiek pārsvarā izvadīts caur nierēm; tiek ziņots, ka 75% līdz 90% no iekšķīgi lietotās devas izdalās ar urīnu pirmo 24 stundu laikā brīva deferiprona, glikuronīda metabolīta un dzelzs deferiprona formā. Tiek ziņots, ka ar izkārņījumiem izdalās mainīgs preparāta daudzums. Eliminācijas pusperiods vairumam pacientu ir 2 – 3 stundas.

Nieru darbības traucējumi

Lai noteiktu nieru darbības traucējumu ietekmi uz vienas 33 mg/kg iekšķīgas Ferriprox devas drošumu, panesību un farmakokinētiku, tika veikts atklāts, nerandomizēts klīniskais pētījums paralēlās grupās. Pētāmās personas tika iedalītas 4 grupās, pamatojoties uz paredzamo glomerulu filtrācijas ātrumu (eGFR): veseli brīvprātīgie (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²), viegli nieru darbības traucējumi (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m²), vidēji smagi nieru darbības traucējumi (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m²) un smagi nieru darbības traucējumi (eGFR 15–29 mL/min/1,73 m²). Sistēmiska terapija ar deferipronu un tā metabolītu deferipronu 3-O-glikuronīdu tika novērtēta pēc PK parametriem C_{max} un AUC.

Neatkarīgi no nieru traucējumu pakāpes lielākā daļa Ferriprox devas tika izdalīta ar urīnu pirmo 24 stundu laikā kā deferiprona 3-O-glikuronīds. Nozīmīga nieru darbības traucējumu ietekme uz sistēmisku terapiju ar deferipronu netika novērota. Sistēmiska terapija ar neaktīvo 3-O-glikuronīdu pieauga, palielinoties eGFR. Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem, Ferriprox dozēšanu nav nepieciešams pielāgot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Ferriprox drošums un farmakokinētika pacientiem ar nieru slimību pēdējā stadijā nav zināma.

Aknu darbības traucējumi

Lai noteiktu aknu darbības traucējumu ietekmi uz vienas 33 mg/kg iekšķīgas Ferriprox devas drošumu, panesību un farmakokinētiku, tika veikts atklāts, nerandomizēts klīniskais pētījums paralēlās

grupās. Pētāmās personas tika iedalītas 3 grupās, pamatojoties uz Child-Pugh klasifikācijas punktu sistēmu: veseli brīvprātīgie, viegli aknu darbības traucējumi (A klase: 5– 6 punkti) un vidēji smagi aknu darbības traucējumi (B klase: 7– 9 punkti). Sistēmiska terapija ar deferipronu un tā metabolītu deferiprona 3-*O*-glikuronīdu tika novērtēta pēc PK parametriem C_{max} un AUC. Deferiprona AUC rezultāti neatšķīrās starp dažādām terapijas grupām, savukārt C_{max} rezultāti samazinājās par 20 % pētāmām personām ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Deferiprona-3-*O*-glikuronīda AUC rezultāti samazinājās par 10 %, savukārt C_{max} par 20 % pētāmām personām ar viegliem vai vidēji smagiem traucējumiem, salīdzinot ar veseliem brīvprātīgajiem. Nopietni nelabvēlīgi aknu un nieru bojājumi tika novēroti vienai pētāmai personai ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem Ferriprox devas režīmu nav nepieciešams pielāgot pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem.

Smagu aknu darbības traucējumu ietekme uz deferiprona un deferiprona 3-*O*-glikuronīdu farmakokinētiku netika novērtēta. Ferriprox drošums un farmakokinētika pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav zināma.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Neklīniskie pētījumi tika veikti ar dzīvniekiem, tai skaitā pelēm, žurkām, trušiem, suņiem un pētiķiem.

Visbiežāk dzīvniekiem bez dzelzs uzkrājumiem ar devu 100 mg/kg dienā un vairāk tika novērota hematoloģiskā iedarbība, piemēram, kaulu smadzeņu audu šūnu trūkums un perifēriskās asins pazemināts WBC, RBC un/vai trombocītu skaits.

Ir ziņots, ka dzīvniekiem bez dzelzs uzkrājumiem pie devas 100 mg/kg dienā un vairāk tika novērota aizkrūts dziedzeru, limfātisko audu un sēklinieku atrofija un virsnieru hipertrofija.

Nav veikti deferiprona kancerogēnās iedarbības pētījumi ar dzīvniekiem. Deferiprona genotoksicitāte tika novērtēta vairākos laboratorijas testos mēģenē (*in vitro*) un testos dzīvā organismā (*in vivo*). Deferipronam nenovēroja tiešas mutagēnās īpašības, taču laboratorijas analīzes *in vitro* un pētījumi ar dzīvniekiem *in vivo* uzrādīja tam spēju izraisīt hromosomu defektus.

Deferipronam novēroja teratogēno un embriotoksisko ietekmi reproduktivitātes pētījumos grūsnām žurkām un trušiem bez dzelzs uzkrājumiem pie vismaz 25 mg/kg dienas devām. Žurku tēviņiem un mātītēm bez dzelzs uzkrājumiem, kas pirms pārošanās un līdz beigām (tēviņi) vai agrīnā grūtniecības periodā (mātītes) saņēma deferiprona perorāli līdz 75 mg/kg divas reizes dienā 28 dienas (tēviņi) vai 2 nedēļas (mātītes) nenovēroja nekādu ietekmi uz auglību vai agrīno embrija attīstību. Mātītēm tika pārbaudīta ietekme uz meklēšanās cikla atlikšanas laiku, lai apstiprinātu visu devu ietekmi uz pārošanos.

Prenatālie vai postnatālie reproduktivitātes pētījumi ar dzīvniekiem netika veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Attīrīts ūdens

Hidroksietilceluloze

Glicerīns (E422)

Sālsskābe, koncentrēta, pH līmeņa regulēšanai

Mākslīgā ķiršu aromātviena

Piparmētru eļļa

Krāsviela Saulrieta dzeltenais (Sunset Yellow; E110)

Sukraloze (E955)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Izlietojiet 35 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas reizes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzintarkrāsas polietilēna tereftalāta (PET) pudelēs ar bērniem drošu vāciņu (polipropilēns) un mērtrauciņu (polipropilēns).

Katrs iepakojums satur vienu pudeli ar 250 ml vai 500 ml iekšķīgi lietojamā šķīduma.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 1999. gada 25. augusts.

Pēdējais pārreģistrācijas datums: 2009. gada 25. augusts.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

PIELIKUMS II

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Apotex Nederland B.V.

Archimedesweg 2

2333 CN Leiden

Nīderlande

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

So zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. Punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2 modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Riska mazināšanas papildu pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam katrā iepakojumā ir jāievieto pacienta/ aprūpētāja informācijas karte ar tekstu, kas ir iekļauts lietošanas instrukcijā.

PIELIKUMS III

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE AR 100 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes
deferiprone

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Vienā tabletē ir 500 mg deferiprona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

100 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/99/108/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ferriprox 500 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE AR 250 ML VAI 500 ML

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ferriprox 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
deferiprone

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs iekšķīgi lietojamā šķīduma ml satur 100 mg deferiprona (25 g deferiprona 250 ml).
Katrs iekšķīgi lietojamā šķīduma ml satur 100 mg deferiprona (50 g deferiprona 500 ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur krāsvielu Saulrieta dzeltenais (Sunset Yellow; E110); plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

250 ml, iekšķīgi lietojams šķīdums
500 ml, iekšķīgi lietojams šķīdums

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izlietojiet 35 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas reizes.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ferriprox 100 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELE AR 50 TABLETĒM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes
deferiprone

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Vienā tabletē ir 1000 mg deferiprona.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

50 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

Izlietojiet 50 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas reizes.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Uzglabāt cieši noslēgtā iepakojumā. Sargāt no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/99/108/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ferriprox 1000 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:
SN:
NN:

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Ferriprox 500 mg apvalkotās tabletes deferiprone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šai lietošanas instrukcijai ir pievienota pacientam/aprūpētājam paredzēta atgādinājuma kartīte. Šī kartīte Jums ir jāatdala no lietošanas instrukcijas, jāaizpilda, rūpīgi jāizlasa un jānēsā līdz.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ferriprox un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ferriprox lietošanas
3. Kā lietot Ferriprox
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ferriprox
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ferriprox un kādam nolūkam to lieto

Ferriprox aktīvā viela ir deferiprons. Ferriprox ir dzelzs helātu veidotājs – zāļu veids, kas izvada no ķermeņa lieko dzelzi.

Ferriprox tiek lietots, lai ārstētu pārmērīgu dzelzs daudzumu, ko izraisa biežas asins pārliedzības talasēmijas pacientiem, ja pašreizējā helātu terapija ir kontrindicēta vai nav atbilstoša.

2. Kas Jums jāzina pirms Ferriprox lietošanas

Nelietojiet Ferriprox šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret deferipronu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums agrāk ir bijušas atkārtotas neitropēnijas (maza balto asins šūnu (neitrofilu) skaita) epizodes.
- ja Jums agrāk ir bijusi agranulocitoze (ļoti mazs balto asins šūnu (neitrofilu) skaits).
- ja Jūs šobrīd lietojat medikamentus, kuriem zināms, ka tie izraisa neitropēniju vai agranulocitozi (skatiet apakšpunktu „Citas zāles un Ferriprox”).
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- nopietnākā blakusparādība, kura var rasties, lietojot Ferriprox, ir ļoti mazs balto asins šūnu (neitrofilu) skaits. Šis stāvoklis, kurš zināms kā smaga neitropēnija vai agranulocitoze, radās apmēram 1 līdz 2 no 100 pacientiem, kuri klīnisko pētījumu ietvaros lietoja Ferriprox. Tā kā baltās asins šūnas palīdz cīnīties ar infekcijām, zems neitrofilo leikocītu skaits var radīt smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu infekciju attīstīšanās risku. Lai kontrolētu neitropēniju, ārsts Jums lūgs regulāri veikt asins analīzi (lai pārbaudītu Jūsu balto asins šūnu skaitu) vismaz katru nedēļu, kamēr Jūs lietojat Ferriprox. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām šīm vizītēm. Lūdzu, skatiet šai lietošanas instrukcijai pievienoto pacienta/aprūpētāja atgādinājuma karti. Nekavējoties ziņojiet savam ārstam, ja Jums rodas kāds no infekcijas simptomiem, piemēram, drudzis, sāpes kaklā vai gripai līdzīgi simptomi.

- Ja Jūs esat HIV pozitīvs (-a) vai Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, ārsts Jums var ieteikt veikt papildus pārbaudes.

Ārsts aicinās jūs ierasties analīžu veikšanai, lai kontrolētu dzelzs krājumu organismā. Turklāt ārsts/e var lūgt Jums veikt aknu biopsiju.

Citas zāles un Ferriprox

Nelietojiet zāles, kuriem zināms, ka tie izraisa neitropēniju vai agranulocitozi (skatiet apakšpunktu „Nelietojiet Ferriprox”). Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Nelietojiet alumīniju saturošus antacīdus vienlaikus ar Ferriprox.

Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu, pirms lietojat C vitamīnu kopā ar Ferriprox.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā vai plānojat grūtniecības iestāšanos. Šis medikaments var nopietni kaitēt jūsu bērnam. Ārstējoties ar Ferriprox, Jums ir jālieto droši kontracepcijas līdzekļi. Jautājiet ārstam par Jums piemērotāko metodi. Ja grūtniecība iestājas Ferriprox lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet medikamenta lietošanu un ziņojiet savam ārstam.

Nelietojiet Ferriprox bērna krūts barošanas laikā. Lūdzam skatīt šai lietošanas instrukcijai pievienoto pacientam/aprūpētājam paredzēto atgādinājuma kartīti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav piemērojama.

3. Kā lietot Ferriprox

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Jums nozīmētā Ferriprox deva ir atkarīga no jūsu svara. Parasti Ferriprox deva sastāda 25 mg/kg trīs reizes dienā ar kopējo dienas devu 75 mg/kg. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 100 mg/kg. Pirmo devu lietojiet no rīta. Otro devu lietojiet dienas vidū. Trešo devu lietojiet vakarā. Ferriprox var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās; iespējams, ka vieglāk atcerēsieties par Ferriprox lietošanu, ja darīsiet to reizē ar maltīti.

Ja esat lietojis Ferriprox vairāk nekā noteikts

Nav saņemti ziņojumi par akūtu Ferriprox pārdozēšanu. Ja esat nejauši ieņēmis lielāku devu nekā noteikts, Jums jākonsultējas ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Ferriprox

Ferriprox būs efektīvāks, ja neizlaidīsiet devas. Ja esat izlaidis vienu devu, ieņemiet to pēc iespējas ātrāk, bet nākamā devu lietojiet pēc normālā lietošanas grafika. Ja esat izlaidis vairāk par vienu devu, nelietojiet dubultu devu, lai kompensētu atsevišķas izlaistās devas, vienkārši turpiniet saskaņā ar normālo grafiku. Nemainiet dienas devu bez iepriekšējas konsultācijas ar ārstu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākā Ferriprox lietošanas izraisītā blakusparādība ir ļoti samazināts balto asins šūnu (neitrofilu) skaits. Šāds stāvoklis, kas ir pazīstams kā smaga neitropēnija vai agranulocitoze, ir novērots 1 līdz 2 no 100 pacientiem, kuri klīnisko pētījumu laikā ir lietojuši Ferriprox. Samazināts balto asins šūnu skaits var būt saistīts ar smagām un potenciāli dzīvībai bīstamām infekcijām. Ja Jums

parādās tādi simptomi kā, piemēram, drudzis, kakla iekaisums vai gripai līdzīgi simptomi, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Ļoti bieži novērojamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vēderā
- slikta dūša
- vemšana
- urīna iekrāsošanās sarkanīgā/brūnā krāsā

Ja Jums ir slikta dūša vai vemšana, var palīdzēt Ferriproks ieņemšana kopā ar nelielu daudzumu ēdiena. Urīna krāsas maiņu novēro ļoti bieži un šī parādība nav kaitīga.

Bieži novērojamas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs balto asins šūnu skaits (agranulocitoze un neitropēnija)
- galvassāpes
- caureja
- aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanās
- nogurums
- palielināta apetīte

Blakusparādību biežumi nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- alerģiskas reakcijas kā izsitumi vai nātrene.

Locītavu sāpju un tūskas gadījumi robežojas no nelielām sāpēm vienā vai vairākās locītavās līdz smagai invaliditātei. Vairumā gadījumu pacientiem turpinot lietot Ferriproks sāpes bija izzudušas.

Neiroloģiskie traucējumi (tādi kā trīce, gaitas traucējumi, redzes dubultošanās, nekontrolēta muskuļu saraušanās un kustību koordinācijas traucējumi) ir novēroti bērniem, kuriem vairākus gadus, brīvpātīgi izrakstīta deva, kas vairāk kā divas reizes pārsniedz maksimālo ieteikto devu, kas ir 100 mg/kg/dienā, kā arī novēroti bērniem, kas lieto deferiprona standarta devas. Bērniem simptomi pazuda pēc Ferriproks lietošanas pārtraukšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ferriproks

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ferriproks satur

Aktīvā viela ir deferiprons. Katra 500 mg tablete satur 500 mg deferiprona.

Pārējās sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts, koloidāls silīcija dioksīds.

Apvalks: hipromeloze, makrogols, titāna dioksīds.

Ferriprox ārējais izskats un iepakojums

Ferriprox 500 mg tabletes ir baltas vai bālganas kapsulas formas tabletes ar uzrakstu "APO" dalījuma līnijai vienā pusē un "500" otrajā tabletes gludajā pusē. Tabletēm ir dalījuma līnijas un tās ir sadalāmas uz pusēm. Ferriprox ir iepakots pudelītēs pa 100 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražošanas licences īpašnieks:

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

Lai saņemtu papilduinformāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: Informācija zāļu lietotājam

Ferriprox 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai deferiprone

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šai lietošanas instrukcijai ir pievienota pacientam/aprūpētājam paredzēta atgādinājuma kartīte. Šī kartīte Jums ir jāatdala no lietošanas instrukcijas, jāaizpilda, rūpīgi jāizlasa un jānēsā līdz.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ferriprox un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ferriprox lietošanas
3. Kā lietot Ferriprox
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ferriprox
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ferriprox un kādam nolūkam to lieto

Ferriprox aktīvā viela ir deferiprons. Ferriprox ir dzelzs helātu veidotājs – zāļu veids, kas izvada no ķermeņa lieko dzelzi.

Ferriprox tiek lietots, lai ārstētu pārmērīgu dzelzs daudzumu, ko izraisa biežas asins pārliešanas talasēmijas pacientiem, ja pašreizējā helātu terapija ir kontrindicēta vai nav atbilstoša.

2. Kas Jums jāzina pirms Ferriprox lietošanas

Nelietojiet Ferriprox šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret deferipronu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums agrāk ir bijušas atkārtotas neitropēnijas (maza balto asins šūnu (neitrofilu) skaita) epizodes.
- ja Jums agrāk ir bijusi agranulocitoze (ļoti mazs balto asins šūnu (neitrofilu) skaits).
- ja Jūs šobrīd lietojat medikamentus, kuriem zināms, ka tie izraisa neitropēniju vai agranulocitozi (skatiet apakšpunktu „Citas zāles un Ferriprox”).
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- nopietnākā blakusparādība, kura var rasties, lietojot Ferriprox, ir ļoti mazs balto asins šūnu (neitrofilu) skaits. Šis stāvoklis, kurš zināms kā smaga neitropēnija vai agranulocitoze, radās apmēram 1 līdz 2 no 100 pacientiem, kuri klīnisko pētījumu ietvaros lietoja Ferriprox. Tā kā baltās asins šūnas palīdz cīnīties ar infekcijām, zems neitrofilo leikocītu skaits var radīt smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu infekciju attīstīšanās risku. Lai kontrolētu neitropēniju, ārsts Jums lūgs regulāri veikt asins analīzi (lai pārbaudītu Jūsu balto asins šūnu skaitu) vismaz katru nedēļu, kamēr Jūs lietojat Ferriprox. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām šīm vizītēm. Lūdzu, skatiet šai lietošanas instrukcijai pievienoto pacienta/aprūpētāja atgādinājuma karti. Nekavējoties ziņojiet savam ārstam, ja Jums rodas kāds no infekcijas simptomiem, piemēram, drudzis, sāpes kaklā vai gripai līdzīgi simptomi.

- Ja Jūs esat HIV pozitīvs (-a) vai Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, ārsts Jums var ieteikt veikt papildus pārbaudes.

Ārsts aicinās jūs ierasties analīžu veikšanai, lai kontrolētu dzelzs krājumu organismā. Turklāt ārsts/e var lūgt Jums veikt aknu biopsiju.

Citas zāles un Ferriprox

Nelietojiet zāles, kuriem zināms, ka tie izraisa neitropēniju vai agranulocitozi (skatiet apakšpunktu „Nelietojiet Ferriprox”). Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Nelietojiet alumīniju saturošus antacīdus vienlaikus ar Ferriprox.

Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu, pirms lietojat C vitamīnu kopā ar Ferriprox.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā vai plānojat grūtniecības iestāšanos. Šis medikaments var nopietni kaitēt jūsu bērnam. Ārstējoties ar Ferriprox, Jums ir jālieto droši kontracepcijas līdzekļi. Jautājiet ārstam par Jums piemērotāko metodi. Ja grūtniecība iestājas Ferriprox lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet medikamenta lietošanu un ziņojiet savam ārstam.

Nelietojiet Ferriprox bērna krūts barošanas laikā. Lūdzam skatīt šai lietošanas instrukcijai pievienoto pacientam/aprūpētājam paredzēto atgādinājuma kartīti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav piemērojama.

Ferriprox iekšķīgi lietojamais šķīdums satur krāsvielu Saulrieta dzeltenais (Sunset Yellow; E110)

Saulrieta dzeltenais (E110) ir krāsviela, kas var izraisīt alerģisku reakciju.

3. Kā lietot Ferriprox

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Jums nozīmētā Ferriprox deva ir atkarīga no jūsu svara. Parasti Ferriprox deva sastāda 25 mg/kg trīs reizes dienā ar kopējo dienas devu 75 mg/kg. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 100 mg/kg. Lai nomērītu ārsta izrakstīto medikamenta tilpumu, izmantojiet mērtrauciņu. Pirmo devu lietojiet no rīta. Otro devu lietojiet dienas vidū. Trešo devu lietojiet vakarā. Ferriprox var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās; iespējams, ka vieglāk atcerēsieties par Ferriprox lietošanu, ja darīsiet to reizē ar maltīti.

Ja esat lietojis Ferriprox vairāk nekā noteikts

Nav saņemti ziņojumi par akūtu Ferriprox pārdozēšanu. Ja esat nejauši ieņēmis lielāku devu nekā noteikts, Jums jākonsultējas ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Ferriprox

Ferriprox būs efektīvāks, ja neizlaidīsiet devas. Ja esat izlaidis vienu devu, ieņemiet to pēc iespējas ātrāk, bet nākamo devu lietojiet pēc normālā lietošanas grafika. Ja esat izlaidis vairāk par vienu devu, nelietojiet dubultu devu, lai kompensētu atsevišķas izlaistās devas, vienkārši turpiniet saskaņā ar normālo grafiku. Nemainiet dienas devu bez iepriekšējas konsultācijas ar ārstu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākā Ferriprox lietošanas izraisītā blakusparādība ir ļoti samazināts balto asins šūnu (neitrofilu) skaits. Šāds stāvoklis, kas ir pazīstams kā smaga neitropēnija vai agranulocitoze, ir novērots 1 līdz 2 no 100 pacientiem, kuri klīnisko pētījumu laikā ir lietojuši Ferriprox. Samazināts balto asins šūnu skaits var būt saistīts ar smagām un potenciāli dzīvībai bīstamām infekcijām. Ja Jums parādās tādi simptomi kā, piemēram, drudzis, kakla iekaisums vai gripai līdzīgi simptomi, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Ļoti bieži novērojamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vēderā
- slikta dūša
- vemšana
- urīna iekrāsošanās sarkanīgā/brūnā krāsā

Ja Jums ir slikta dūša vai vemšana, var palīdzēt Ferriproks ieņemšana kopā ar nelielu daudzumu ēdiena. Urīna krāsas maiņu novēro ļoti bieži un šī parādība nav kaitīga.

Bieži novērojamas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs balto asins šūnu skaits (agranulocitoze un neitropēnija)
- galvassāpes
- caureja
- aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanās
- nogurums
- palielināta apetīte

Blakusparādību biežumi nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- alerģiskas reakcijas kā izsitumi vai nātrene.

Locītavu sāpju un tūskas gadījumi robežojas no nelielām sāpēm vienā vai vairākās locītavās līdz smagai invaliditātei. Vairumā gadījumu pacientiem turpinot lietot Ferriprox sāpes bija izzudušas

Neiroloģiskie traucējumi (tādi kā trīce, gaitas traucējumi, redzes dubultošanās, nekontrolēta muskuļu saraušanās un kustību koordinācijas traucējumi) ir novēroti bērniem, kuriem vairākus gadus, brīvpriēnīgi izrakstīta deva, kas vairāk kā divas reizes pārsniedz maksimālo ieteikto devu, kas ir 100 mg/kg/dienā, kā arī novēroti bērniem, kas lieto deferiprona standarta devas. Bērniem simptomi pazuda pēc Ferriprox lietošanas pārtraukšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ferriprox

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP.

Izlietojiet 35 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas reizes. Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ferriprox satur

Aktīvā viela ir deferiprons. Katrs iekšķīgi lietojamā šķīduma ml satur 100 mg deferiprona.

Citas sastāvdaļas: attīrīts ūdens, hidroksietilceluloze, glicerīns (E422), koncentrēta sāļsskābe (pH līmeņa regulēšanai), mākslīgā ķiršu aromātviena, piparmētru eļļa, krāsviela Saulrieta dzeltenais (Sunset Yellow; E110), sukraloze (E955).

Ferriprox ārējais izskats un iepakojums

Ferriprox iekšķīgi lietojamais šķīdums ir caurspīdīgs sarkani oranžas krāsas šķidrums. Tas iepakots 250 ml vai 500 ml pudelēs.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks: Apotex Europe B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nīderlande

Ražošanas licences īpašnieks: Apotex Nederland B.V.
Archimedesweg 2
2333 CN Leiden
Nīderlande

Lai saņemtu papilduinformāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija zāļu lietotājam

Ferriprox 1000 mg apvalkotās tabletes deferipron

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šai lietošanas instrukcijai ir pievienota pacientam/aprūpētājam paredzēta atgādinājuma kartīte. Šī kartīte Jums ir jāatdala no lietošanas instrukcijas, jāaizpilda, rūpīgi jāizlasa un jānēsā līdz.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Ferriprox un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ferriprox lietošanas
3. Kā lietot Ferriprox
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ferriprox
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ferriprox un kādam nolūkam to lieto

Ferriprox aktīvā viela ir deferiprons. Ferriprox ir dzelzs helātu veidotājs – zāļu veids, kas izvada no ķermeņa lieko dzelzi.

Ferriprox tiek lietots, lai ārstētu pārmērīgu dzelzs daudzumu, ko izraisa biežas asins pārlišanas talasēmijas pacientiem, ja pašreizējā helātu terapija ir kontrindicēta vai nav atbilstoša.

2. Kas Jums jāzina pirms Ferriprox lietošanas

Nelietojiet Ferriprox šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret deferipronu vai vai kādu citu (6. minēto punktā) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums agrāk ir bijušas atkārtotas neitropēnijas (maza balto asins šūnu (neitrofilu) skaita) epizodes.
- ja Jums agrāk ir bijusi agranulocitoze (ļoti mazs balto asins šūnu (neitrofilu) skaits).
- ja Jūs šobrīd lietojat medikamentus, kuriem zināms, ka tie izraisa neitropēniju vai agranulocitozi (skatiet apakšpunktu „Citas zāles un Ferriprox”).
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- nopietnākā blakusparādība, kura var rasties, lietojot Ferriprox, ir ļoti mazs balto asins šūnu (neitrofilu) skaits. Šis stāvoklis, kurš zināms kā smaga neitropēnija vai agranulocitoze, radās apmēram 1 līdz 2 no 100 pacientiem, kuri klīnisko pētījumu ietvaros lietoja Ferriprox. Tā kā baltās asins šūnas palīdz cīnīties ar infekcijām, zems neitrofilo leikocītu skaits var radīt smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu infekciju attīstīšanās risku. Lai kontrolētu neitropēniju, ārsts Jums lūgs regulāri veikt asins analīzi (lai pārbaudītu Jūsu balto asins šūnu skaitu) vismaz katru nedēļu, kamēr Jūs lietojat Ferriprox. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām šīm vizītēm. Lūdzu, skatiet šai lietošanas instrukcijai pievienoto pacienta/aprūpētāja atgādinājuma karti. Nekavējoties ziņojiet savam ārstam, ja Jums rodas kāds no infekcijas simptomiem, piemēram, drudzis, sāpes kaklā vai gripai līdzīgi simptomi.

- Ja Jūs esat HIV pozitīvs (-a) vai Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, ārsts Jums var ieteikt veikt papildus pārbaudes.

Ārsts aicinās jūs ierasties analīžu veikšanai, lai kontrolētu dzelzs krājumu organismā. Turklāt ārsts/e var lūgt jums veikt aknu biopsiju.

Citas zāles un Ferriprox

Nelietojiet zāles, kuriem zināms, ka tie izraisa neitropēniju vai agranulocitozi (skatiet apakšpunktu „Nelietojiet Ferriprox”). Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Nelietojiet alumīniju saturošus antacīdus vienlaikus ar Ferriprox.

Lūdzu, konsultējieties ar savu ārstu vai farmaceitu, pirms lietojat C vitamīnu kopā ar Ferriprox.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā vai plānojat grūtniecības iestāšanos. Šis medikaments var nopietni kaitēt jūsu bērnam. Ārstējoties ar Ferriprox, Jums ir jālieto droši kontracepcijas līdzekļi. Jautājiet ārstam par Jums piemērotāko metodi. Ja grūtniecība iestājas Ferriprox lietošanas laikā, nekavējoties pārtrauciet medikamenta lietošanu un ziņojiet savam ārstam.

Nelietojiet Ferriprox bērna krūts barošanas laikā. Lūdzam skatīt šai lietošanas instrukcijai pievienoto pacientam/aprūpētājam paredzēto atgādinājuma kartīti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav piemērojama.

3. Kā lietot Ferriprox

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Jums nozīmētā Ferriprox deva ir atkarīga no jūsu svara. Parasti Ferriprox deva sastāda 25 mg/kg trīs reizes dienā ar kopējo dienas devu 75 mg/kg. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt 100 mg/kg. Pirmo devu lietojiet no rīta. Otro devu lietojiet dienas vidū. Trešo devu lietojiet vakarā. Ferriprox var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās; iespējams, ka vieglāk atcerēsieties par Ferriprox lietošanu, ja darīsiet to reizē ar maltīti.

Ja esat lietojis Ferriprox vairāk nekā noteikts

Nav saņemti ziņojumi par akūtu Ferriprox pārdozēšanu. Ja esat nejauši ieņēmis lielāku devu nekā noteikts, Jums jākonsultējas ar savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Ferriprox

Ferriprox būs efektīvāks, ja neizlaidīsiet devas. Ja esat izlaidis vienu devu, ieņemiet to pēc iespējas ātrāk, bet nākamā devu lietojiet pēc normālā lietošanas grafika. Ja esat izlaidis vairāk par vienu devu, nelietojiet dubultu devu, lai kompensētu atsevišķas izlaistās devas, vienkārši turpiniet saskaņā ar normālo grafiku. Nemainiet dienas devu bez iepriekšējas konsultācijas ar ārstu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Visnopietnākā Ferriprox lietošanas izraisītā blakusparādība ir ļoti samazināts balto asins šūnu (neitrofilu) skaits. Šāds stāvoklis, kas ir pazīstams kā smaga neitropēnija vai agranulocitoze, ir novērots 1 līdz 2 no 100 pacientiem, kuri klīnisko pētījumu laikā ir lietojuši Ferriprox. Samazināts balto asins šūnu skaits var būt saistīts ar smagām un potenciāli dzīvībai bīstamām infekcijām. Ja Jums

parādās tādi simptomi kā, piemēram, drudzis, kakla iekaisums vai gripai līdzīgi simptomi, nekavējoties informējiet savu ārstu.

Ļoti bieži novērojamas blakusparādības (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- sāpes vēderā
- slikta dūša
- vemšana
- urīna iekrāsošanās sarkanīgā/brūnā krāsā

Ja Jums ir slikta dūša vai vemšana, var palīdzēt Ferriproks ieņemšana kopā ar nelielu daudzumu ēdiena. Urīna krāsas maiņu novēro ļoti bieži un šī parādība nav kaitīga.

Bieži novērojamas blakusparādības (var skart 1 no 10 cilvēkiem):

- mazs balto asins šūnu skaits (agranulocitoze un neitropēnija)
- galvassāpes
- caureja
- aknu enzīmu aktivitātes paaugstināšanās
- nogurums
- palielināta apetīte

Blakusparādību biežumi nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem):

- alerģiskas reakcijas kā izsitumi vai nātrene.

Locītavu sāpju un tūskas gadījumi robežojas no nelielām sāpēm vienā vai vairākās locītavās, līdz smagai invaliditātei. Vairumā gadījumu pacientiem turpinot lietot Ferriproks sāpes bija izzudušas.

Neiroloģiskie traucējumi (tādi kā trīce, gaitas traucējumi, redzes dubultošanās, nekontrolēta muskuļu saraušanās un kustību koordinācijas traucējumi) ir novēroti bērniem, kuriem vairākus gadus, brīvpriēģīgi izrakstīta deva, kas vairāk kā divas reizes pārsniedz maksimālo ieteikto devu, kas ir 100 mg/kg/dienā, kā arī novēroti bērniem, kas lieto deferiprona standarta devas. Bērniem simptomi pazuda pēc Ferriproks lietošanas pārtraukšanas.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ferriproks

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP.

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelītē. Sargāt no mitruma. Izlietojiet 50 dienu laikā pēc pirmās atvēršanas reizes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ferriproks satur

Aktīvā viela ir deferiprons. Katra 1000 mg tablete satur 1000 mg deferiprona.

Pārējās sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: Metilceluloze, Krosopovidons, magnija stearāts.

Apvalks: hipromeloze, Hidroksipropilceluloze, makrogols, titāna dioksīds.

Ferriprox ārējais izskats un iepakojums

Ferriprox 1000 mg tabletes ir baltas vai bālganas kapsulas formas tabletes ar uzrakstu "APO" dalījuma līnijai vienā pusē un "1000" otrajā, gludas tabletes otrajā pusē. Tabletēm ir dalījuma līnijas un tās ir sadalāmas uz pusēm. Ferriprox ir iepakots pudelītēs pa 50 tabletēm.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

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

Ražošanas licences īpašnieks:

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

Lai saņemtu papilduinformāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Chiesi Bulgaria Ltd.
Тел.: +359 29236524

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Swedish Orphan Biovitrum BVBA
Tel: +32 2880 6119

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

DEMO ABEE
Τηλ: + 30 210 8161802

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Swedish Orphan Biovitrum Ltd
Tel: + 44 1223 891854

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta .

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

ATGĀDINĀJUMU KARTĪTE PACIENTAM/APRŪPĒTĀJAM

<p>((Priekšējais vāks))</p> <p>Svarīgi atgādinājumi pacientiem, kas lieto <i>Ferriprox</i> (deferipronu)</p> <p>Zāles izrakstījušais ārsts: _____</p> <p>Tālruna nr.: _____</p>	<p>((Aizmugures vāks))</p> <p>SIEVIETĒM REPRODUKTĪVAJĀ VECUMĀ</p> <p>Nelietojiet <i>Ferriprox</i> grūtniecības laikā vai, ja plānojat grūtniecības iestāšanos. Grūtniecības laikā lietots <i>Ferriprox</i> var nopietni kaitēt vēl nedzimušajam bērnam.</p> <p><i>Ferriprox</i> lietošanas laikā Jums jāizmanto efektīvu kontracepcijas metodi. Par sev piemērotāko metodi konsultējieties ar ārstu. Ja <i>Ferriprox</i> lietošanas laikā iestājas grūtniecība, nekavējoties pārtrauciet <i>Ferriprox</i> lietošanu un paziņojiet par to savam ārstam. Nelietojiet <i>Ferriprox</i>, ja barojat bērnu ar krūti.</p>
<p>((1. iekšpuse))</p> <p>BALTO ASINSĶERMENĪŠU SKAITA UZRAUDZĪBA AR <i>FERRIPROX</i></p> <p>Iespēja, ka <i>Ferriprox</i> lietošanas laikā Jums var veidoties agranulocitoze (ļoti mazs balto asins ķermenīšu skaits), kas var izraisīt nopietnu infekciju, ir ļoti neliela. Lai gan agranulocitoze skar tikai 1 līdz 2 no 100 lietotājiem, ir svarīgi regulāri kontrolēt asinsainu.</p>	<p>((2. iekšpuse))</p> <p>Noteikti veicamās darbības</p> <ol style="list-style-type: none">1. Reizi nedēļā veiciet asins analīzi.2. Ja novērojat drudzi, aizsmakumu vai gripai līdzīgus simptomus, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.