

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deferiprone Lipomed 500 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg deferipronia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti.

Tabletit ovat valkoisia/harmaan valkoisia, kiiltäväpintaisia, soikeita kalvopäällysteisiä tabletteja. Tabletin koko on 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm, ja siinä on jakouurre. Tabletti voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Deferiprone Lipomed -monoterapia on tarkoitettu raudan liikavarastoitumisen hoitoon talasemia major -potilaille, kun kelatoiva hoito ei riitä tai on vasta-aiheinen.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Deferipronihoito tulisi aloittaa ja toteuttaa sellaisen lääkärin, jolla on kokemusta talasemiapotilaiden hoidosta.

Annostus

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

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

Annostaulukko kalvopäällysteisille Deferiprone Lipomed 500 mg –tableteille

| Paino (kg) | Päivittäinen kokonaisannos (mg) | Annos (mg, 3 kertaa päivässä) | Tablettien lukumäärä (3 kertaa päivässä) |
|-------------------|--|--------------------------------------|---|
| 20 | 1 500 | 500 | 1,0 |
| 30 | 2 250 | 750 | 1,5 |
| 40 | 3 000 | 1 000 | 2,0 |
| 50 | 3 750 | 1 250 | 2,5 |
| 60 | 4 500 | 1 500 | 3,0 |
| 70 | 5 250 | 1 750 | 3,5 |
| 80 | 6 000 | 2 000 | 4,0 |
| 90 | 6 750 | 2 250 | 4,5 |

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

Annoksen säätäminen

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

Annoksen säätäminen käytettäessä yhdessä muiden rautaa kelatoivien valmisteiden kanssa

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

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

Rautaa kelatoivien valmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella potilaille, joilla ferritiinin määrä seerumissa alittaa 500 µg/l, koska rautaa voi poistua liikaa (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Suun kautta.

4.3 Vasta-aiheet

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Neutropenia/agranulosytoosi

Deferipronin on osoitettu aiheuttavan neutropeniaa ja agranulosytoosia (ks. kohta 4.8 Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus). Potilaan absoluuttista neutrofiilimäärää (ANC) on tarkkailtava viikoittain ensimmäisen hoitovuoden ajan. Potilailla, joiden deferipronihoitoa ei ole keskeytetty ensimmäisen hoitovuoden aikana neutrofiilimäärän vähenemisen vuoksi, ANC-tarkkailuväli voidaan pidentää vastaamaan potilaan verensiirtovälejä (2–4 viikkoa), kun deferipronihoito on kestänyt yhden vuoden.

Siirtymistä viikoittaisesta ANC-tarkkailusta tarkkailuun verensiirtojen yhteydessä, kun deferipronihoito on kestänyt 12 kuukautta, on harkittava potilaskohtaisesti sen mukaan, millaiseksi lääkäri arvioi potilaan tietoisuuden riskejä vähentävistä toimenpiteistä hoidon aikana (lisätietoja on jäljempänä kohdassa 4.4).

Kliinisissä kokeissa viikoittainen neutrofiilien määrän tarkkaileminen on ollut tehokas menetelmä tunnistaa neutropenia ja agranulosytoosi. Agranulosytoosi ja neutropenia yleensä korjaantuvat, kun deferipronihoito keskeytetään, mutta fataaleja agranulosytoositapauksia on raportoitu. Jos potilaalle kehittyy infektio deferipronihoidon aikana, hoito on keskeytettävä heti ja ANC-tutkimus on tehtävä heti. Tämän jälkeen neutrofiilien määrää on tarkkailtava useammin.

Potilaita on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriinsä heti, jos ilmenee mitään infektion oireista, kuten kuume, kurkkukipu ja flunssan kaltaiset oireet. Jos potilaalla ilmenee infektio, deferipronihoito on keskeytettävä heti.

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

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

Neutropenia (ANC < 1,5 x 10⁹/l ja > 0,5 x 10⁹/l)

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

Agranulosytoosi (ANC < 0,5 x 10⁹/l)

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

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

Karsinogeeniset/mutageeniset

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

Plasman Zn²⁺-pitoisuus

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

HIV-positiiviset tai muut heikentyneen immunitietin omaavat potilaat

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

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta ja maksafibroosi

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

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

Virtsan värjäytyminen

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

Neurologiset häiriöt

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

Yhdistelmähoito muilla rautaa kelatoivilla aineilla

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tabletissa eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

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

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Deferipronin genotoksisen potentiaalin vuoksi (ks. kohta 5.3) naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisyä ja välttää raskaaksi tulemistä Deferiprone Lipomed -hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Miesten tulisi käyttää tehokasta ehkäisyä ja välttää lapsen siittämistä Deferiprone Lipomed -hoidon aikana ja 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

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

Raskaana olevia naisia on kehotettava lopettamaan deferipronin käyttäminen välittömästi (ks. kohta 4.3).

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tällä lääkevalmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

Taulukko haittavaikutuksista

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan. Yleisyysluokat ovat: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Haittavaikutukset on lueteltu kussakin yleisyysluokassa vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

| Elinjärjestelmä | Hyvin yleinen | Yleinen | Esiintymistiheys tuntematon |
|---|--|--------------------------------|------------------------------------|
| Veri ja imukudos | | Agranulosytoosi Neutropenia | |
| Immuunijärjestelmä | | | Yliherkkyysoireet |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Lisääntynyt ruokahalu | |
| Hermosto | | Päänsärky | |
| Ruoansulatuselimistö | Oksentelu Pahoinvointi Vatsakipu | Ripuli | |
| Iho ja ihonalainen kudos | | | Ihottuma Urtikaria |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | Nivelkipu | |
| Munuaiset ja virtsatiet | Virtsan värjäytyminen (kromaturia) | | |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | Uupumus | |
| Tutkimukset | | Kohonneet maksaentsyymiarvot | |

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Kliinisissä tutkimuksissa raportoitu vakavin haittavaikutus deferipronin käytön yhteydessä on agranulosytoosi (neutrofiilejä $< 0,5 \times 10^9/l$) tapauksien määrän ollessa 1,1 % (0,6 tapausta 100 potilashoitovuotta kohden) (ks. kohta 4.4). Potilaista, joilla on systeeminen rautaylikuormitus, saatujen yhdistettyjen kliinisten tutkimustietojen mukaan 63 % agranulosytoositapauksista ilmenee ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana, 74 % ensimmäisen vuoden aikana ja 26 % ensimmäisen hoitovuoden jälkeen. Kliinisissä kokeissa ensimmäisen agranulosytoositapauksen alkamisen mediaaniaika oli 190 päivää vaihteluvälillä 22 päivää – 17,6 vuotta. Mediaanikesto oli 10 päivää. Kliinisten kokeiden ja markkinoille tulon jälkeen saatujen kokemusten mukaan 8,3 % raportoiduista agranulosytoositapauksista on ollut fataaleja.

Vähemmän vaikean neutropenian muodon (neutrofiilejä $< 1,5 \times 10^9/l$) havaittujen tapauksien määrä on 4,9 % (2,5 tapausta 100 potilashoitovuotta kohden). Tätä määrää tulee tarkastella talassemiapotilaissa, varsinkin hypersplenismia potevissa potilaissa, jo muutenkin havaittujen lisääntyneiden neutropeniatapausten valossa.

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

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

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

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

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

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

Kliinisten kokeiden tuloksista laaditussa turvallisuustietokannassa (1 343 potilasvuoden mittainen altistuminen deferipronimonoterapialle ja 244 potilasvuoden mittainen altistuminen deferipronille ja deferoksamiinille) havaittiin tilastollisesti merkittäviä ($p < 0,05$) eroja haittavaikutusten ilmaantuvuudessa elinjärjestelmissä Sydänhäiriöt, Luusto, lihas- ja sidekudoshäiriöt- sekä Munuais- ja virtsatiehäiriöt. Luusto-, lihas- ja sidekudoshäiriöiden sekä munuais- ja virtsatiehäiriöiden ilmaantuminen oli yhdistelmähoidossa harvinaisempaa kuin monoterapiassa, mutta sydänhäiriöiden ilmaantuminen oli yleisempää yhdistelmähoidossa kuin monoterapiassa. Raportoitujen sydänhäiriöiden suurempi määrä yhdistelmähoidossa kuin monoterapiassa voi johtua aiempien sydänhäiriöiden suuremmasta yleisyydestä yhdistelmähoitoa saavilla potilailla. On suositeltavaa seurata yhdistelmähoitoa saavien potilaiden sydäntapahtumia huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriiset potilaat

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

Yliannostustapauksessa potilaan tilan kliininen tarkkailu on tarpeellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lääkevalmisteet, rautakelaatteja muodostavat aineet, ATC-koodi: V03AC02

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

Kirjallisuudessa julkaistut tiedot vastaavat tutkimusten tuloksia, jotka osoittivat että deferipronihoitoa saaneilla on vähemmän sydänsairauksia ja pitempi odotettavissa oleva elinaika kuin deferoksamiinihoitoa saaneilla potilailla.

Deferiproni- ja deferoksamiiniyhdistehoidon tehoa talassemia major -potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet monoterapiaa kelatoivalla aineella (deferoksamiini subkutaanisti) ja joilla oli lievä tai keskivaikea sydämen rautakuormittuma (myokardiaalinen T2* 8–20 ms), tutkittiin satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa. Satunnaistamisen jälkeen 32 potilasta sai deferoksamiinia (34,9 mg/kg/päivä 5 päivänä viikossa) ja deferipronia (75 mg/kg/päivä). 33 potilasta sai deferoksamiinia monoterapiana (43,4 mg/kg/päivä 5 päivänä viikossa). Kun tutkimus oli kestänyt vuoden, yhdistelmähoitoa kelatoivalla aineilla saaneiden potilaiden seerumissa ferritiinin määrä oli vähentynyt merkittävästi enemmän (tasolta 1 574 µg/l tasolle 598 µg/l) kuin deferoksamiinia monoterapiana saaneilla (tasolta 1 379 µg/l tasolle 1 146 µg/l, $p < 0,001$). Myokardiaalinen rautaylikuormitus väheni MRI T2* -ajan perusteella merkittävästi enemmän (yhdistelmähoitoa saaneille tasolta 11,7 ms tasolle 17,7 ms, deferoksamiinia monoterapiana saaneilla tasolta 12,4 ms tasolle 15,7 ms, $p = 0,02$). Lisäksi raudan konsentroituminen maksaan väheni huomattavasti enemmän MRI T2* -ajan perusteella (yhdistelmähoitoa saaneilla tasolta 4,9 ms tasolle 10,7 ms ja deferoksamiinia monoterapiana saaneilla tasolta 4,2 ms tasolle 5,0 ms, $p < 0,001$).

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

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

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

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

Munuaisten vajaatoiminta

Avoimessa ja satunnaistamattomassa ja rinnakkaisryhmien kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin munuaisten vajaatoiminnan vaikutusta yksittäisen suun kautta otettavan 33 mg/kg:n deferiproniannoksen turvallisuudelle, siedettävyydelle ja farmakokinetiikalle. Koehenkilöt jaettiin neljään ryhmään arvioitun glomerulaarisen suodatusnopeuden (eGFR) mukaan: terveet vapaaehtoiset (eGFR \geq 90 ml/min/1,73 m²), lievä munuaisten vajaatoiminta (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) ja vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Systeeminen altistuminen deferipronille ja sen aineenvaihduntatuotteelle deferiproni 3-*O*-glukuronidille arvioitiin farmakokineettisten (PK) parametrien eli enimmäispitoisuuden (C_{max}) ja käyrän alle jäävän pinta-alan (AUC) avulla.

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

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

Prenataalisia tai postnataalisia lisääntymistutkimuksia ei ole tehty eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Hypromelloosi
Kroskarmelloosinatrium
Kolloidinen vedetön pii
Mikrokiteinen selluloosa
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 6 000
Titaanidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskootti)

Alumiini-/PVC-PVDC-läpipainopakkaukset 100 kalvopäällysteisen tabletin pakkauksessa

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germany
Phone number: +49 7621 1693 472
Fax number: +49 7621 1693 474
Electronic mail: lipomed@lipomed.com

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1310/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. syyskuu 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
SAKSA

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

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

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltija varmistaa, että kaikissa jäsenvaltioissa, joissa Deferiprone Lipomed -valmistetta markkinoidaan, kaikille potilaille ja hoitajille, joiden oletetaan käyttävän tai antavan Deferiprone Lipomed -valmistetta, toimitetaan ulkopakkauksen osana potilaskortti.

Potilaskortin täytyy sisältää seuraavat keskeiset viestit (teksti on kokonaisuudessaan myyntiluvan liitteessä III A):

- Potilaan tietämyksen lisääminen neutrofiilien määrän säännöllisen seurannan tärkeydestä Deferiprone Lipomed -hoidon aikana
- Potilaan tietämyksen lisääminen mahdollisten infektiioireiden merkityksestä Deferiprone Lipomed -valmistetta käytettäessä
- Hedelmällisessä iässä olevien naisten varoittaminen tulehduksesta raskaaksi, koska deferiproni voi vahingoittaa vakavasti syntymätöntä lasta

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deferiprone Lipomed 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
deferiproni

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 500 mg deferipronia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

100 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Germany
Puh: +49 7621 1693 472
Faksi: +49 7621 1693 474
lipomed@lipomed.com

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/18/1310/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Deferiprone Lipomed 500 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**LÄPIPAINOPAKKAUKSESSA TAI LEVYSSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deferiprone Lipomed 500 mg kalvopäällysteiset tabletit
deferiproni

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Lipomed GmbH

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

POTILASKORTTI

| | |
|--|--|
| <p>((Etukansi))</p> <p>POTILASKORTTI</p> <p>Tärkeä turvallisuusmuistutus Deferiprone Lipomedia ottaville potilaille</p> <p>Lääkkeen määrännyt lääkäri: _____</p> <p>Puhelin: _____</p> | <p>((Takakansi))</p> <p>Raskaus, hedelmällisyys, imetys</p> <p>Älä ota Deferiprone Lipomedia, jos olet raskaana, yrität tulla raskaaksi tai imetät. Deferiprone Lipomed voi vahingoittaa vauvaasi vakavasti. Jos olet raskaana tai imetät Deferiprone Lipomed -hoidon aikana, kerro siitä välittömästi lääkärillesi ja kysy neuvoa.</p> <p>Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Deferiprone Lipomed -hoidon aikana ja 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Miesten on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Kysy lääkäritäsi, mikä menetelmä on sinulle sopivin.</p> |
| <p>((Sisäaukeama, 1))</p> <p>Veren valkosolun määrän seuranta käytettäessä Deferiprone Lipomedia</p> <p>On olemassa vähäinen agranulosytoosin kehittymisen mahdollisuus otettaessa Deferiprone Lipomedia. Tällöin veren valkosolujen määrä laskee hyvin matalaksi, jolloin voit saada vakavan infektion. Vaikka agranulosytoosia esiintyy vain 1–2 käyttäjällä sadasta, verta on syytä tarkkailla säännöllisesti.</p> | <p>((Sisäaukeama ,2))</p> <p>Tee seuraavat toimet:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Sinusta on otettava verinäytteitä viikoittain ensimmäisen deferipronihoitovuoden aikana ja tämän jälkeen lääkärisi suositusten mukaisesti.2. Jos saat kuumeen, kurkkukivun tai flunssan kaltaisia infektion oireita, ota heti yhteys lääkäriin. Valkosolujesi määrä on tarkastettava 24 tunnin kuluessa, jotta mahdollinen agranulosytoosi havaitaan. |

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Deferiprone Lipomed 500 mg kalvopäällysteiset tabletit deferiproni

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

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämän tuotteen mukana on potilaskortti. Täytä kortti ja lue se huolellisesti. Pidä sitä aina mukanasasi. Jos saat kuumeen, kurkkukivun tai flunssan kaltaisia infektion oireita, näytä tämä kortti lääkärillesi.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Deferiprone Lipomed on ja mihin sitä käytetään

Deferiprone Lipomedin vaikuttava aine on deferiproni. Deferiprone Lipomed aiheuttaa raudan kelaatiota, eli se poistaa ylimääräistä rautaa elimistöstä.

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Deferiprone Lipomedia

Älä ota Deferiprone Lipomedia

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

Varoitukset ja varotoimet

Deferiprone Lipomedin vakavin mahdollinen haittavaikutus on valkoisten verisolujen, neutrofiilien, määrän väheneminen. Tätä vaikeana neutropeniaa tai agranulosytoosina tunnettua sairautentilaa on kliinisissä tutkimuksissa esiintynyt 1–2:lla sadasta deferipronia ottaneesta potilaasta. Valkosolut auttavat torjumaan infektioita, joten niiden määrän väheneminen voi aiheuttaa vaikean ja mahdollisesti hengenvaarallisen infektion. Neutropenian tarkkailemiseksi lääkärisi määrää sinut verikokeeseen veresi valkosolumäärän tarkkailemiseksi säännöllisesti jopa kerran viikossa, kun käytät Deferiprone Lipomedia. On erittäin tärkeää, että annat näytteen sovittuina aikoina. Lisätietoja on tämän tuotteen mukana tulevassa potilaskortissa. Jos saat kuumeen, kurkkukivun tai flunssan kaltaisia infektion oireita, ota heti yhteys lääkäriin. Valkosolujesi määrä on tarkastettava 24 tunnin kuluessa, jotta mahdollinen agranulosytoosi havaitaan.

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

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

Keskustele lääkärin tai farmaseutin kanssa ennen kuin alat käyttää Deferiprone Lipomedia.

Muut lääkevalmisteet ja Deferiprone Lipomed

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

Älä käytä alumiinipohjaisia lääkkeitä vatsan liikkaisuutta vastaan Deferiprone Lipomedin käytön aikana.

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

Raskaus ja imetys

Jos raskaana oleva nainen käyttää Deferiprone Lipomedia, siitä voi aiheutua haittaa sikiölle. Deferiprone Lipomedia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi Deferiprone Lipomed -hoidon aikana, kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä.

Sekä nais- että miespotilaiden on suositeltavaa huolehtia seksin yhteydessä erityisistä varotoimista, jos raskauden mahdollisuus on olemassa: Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää Deferiprone Lipomed -hoidon aikana ja 6 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Miesten on suositeltavaa käyttää tehokasta ehkäisymenetelmää hoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Ehkäisystä pitää puhua lääkärin kanssa.

Älä käytä Deferiprone Lipomedia, jos imetät. Lisätietoja on tämän tuotteen mukana tulevassa potilaskortissa.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Deferiprone Lipomed sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) tabletissa eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Deferiprone Lipomedia otetaan

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

Jos otat enemmän Deferiprone Lipomedia kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Deferiprone Lipomedia

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Hyvin yleiset haittavaikutukset (mahdollisia useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

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

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

Yleiset haittavaikutukset (mahdollisia enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

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

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

- Allergiset reaktiot, kuten ihottuma tai nokkosihottuma

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

Muita haittavaikutuksia lapsilla

Myyntiluvan jälkeen saatuihin kokemuksiin deferipronin käytöstä lukeutuu neurologisia häiriöitä, kuten vapinaa, kävelemishäiriöitä, kahtena näkemistä, tahdonvastaisia lihasten supistumisia ja ongelmia liikkeiden koordinoimisessa, on raportoitu lapsilla, joille on potilaan suostumuksella määrätty yli kaksinkertaisesti suositeltu annostus 100 mg/kg/päivässä ylittävä annos useiden vuosien ajan. Lisäksi niitä on havaittu lapsilla, jotka käyttävät deferipronia vakioannostuksella. Nämä oireet ovat kadonneet lapsilla deferipronihoidon keskeyttämisen jälkeen.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Deferiprone Lipomedin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä säilytä yli 25 °C:n lämpötilassa.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Deferiprone Lipomed sisältää

Vaikuttava aine on deferiproni. Yhdessä kalvopäällysteisessä tabletissa on 500 mg deferipronia.

Muut aineet ovat:

Tabletin ydin: hypromelloosi, kroskarmelloosinatrium (ks. kohta 2 ”Deferiprone Lipomed sisältää natriumia”), kolloidinen vedetön pii, mikrokiteinen selluloosa, magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste: hypromelloosi, makrogoli 6 000, titaanidioksidi

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Deferiprone Lipomed 500 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia/harmaan valkoisia, kiiltävöpintaisia ja soikeita. Tabletit ovat jakourteisia ja puolitettavia. Deferiprone Lipomed on pakattu läpipainopakkaukseen. Yksi pakkaus sisältää 100 kalvopäällysteistä tablettia.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Germany

Phone number: +49 7621 1693 472

Fax number: +49 7621 1693 474

Electronic mail: lipomed@lipomed.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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