

**PIELIKUMS I**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Deferiprone Lipomed 500 mg apvalkotās tabletes

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg deferiprona (deferiprone).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Baltas vai gandrīz baltas ovālas apvalkotās tabletes ar spīdīgu virsmu. Tablete ir 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm liela un ar dalījuma līniju. Tableti var sadalīt vienādās devās.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Deferiprone Lipomed monoterapija ir paredzēta *thalassaemia major* pacientiem ar dzelzs pārslodzi, ja pašreizējā helātus veidojoša terapija ir kontrindicēta vai nav atbilstoša.

Deferiprone Lipomed kombinācijā ar citu helātu veidotāju (skatīt 4.4. apakšpunktu) ir paredzēta *thalassaemia major* pacientiem, ja monoterapija ar jebkuru dzelzs helātu veidotāju nav efektīva vai ja dzelzs pārslodze 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, kuram 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 skaitu atkarībā no pacienta ķermeņa masas. Tabulās norādītas ieteicamās devas, ķermeņa masai pieaugot ik pa 10 kg.

***Devu tabula 500 mg Deferiprone Lipomed apvalkotām tabletēm***

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

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**

Deferiprone Lipomed spēja samazināt dzelzs daudzumu organismā ir tieši atkarīga no devas, kā arī dzelzs pārslodzes pakāpes. Lai novērtētu helātus veidojošo režīma spēju kontrolēt dzelzs daudzumu organismā ilgtermiņa efektivitāti, pēc Deferiprone Lipomed 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 zem 500 µg/l.

**Devu pielāgošana, ja tiek lietoti citi dzelzs helātu veidotāji**

Pacientiem, kuriem monoterapija nav atbilstoša, Deferiprone Lipomed 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, Deferiprone Lipomed 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 (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**Īpašas pacientu grupas**

***Nieru darbības traucējumi***

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

***Pediātriskā populācija***

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

**Lietošanas veids**

Iekšķīgai lietošanai.

### 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- 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 (skatīt 4.8. apakšpunkta punktu “Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts”). Pirmajā ārstēšanas gadā pacienta absolūtais neitrofilu skaits (*ANC-absolute neutrophil count*) jāuzrauga katru nedēļu. Pacientiem, kuriem pirmajā ārstēšanas gadā deferiprona lietošana nav pārtraukta samazinātā neitrofilo leikocītu skaita dēļ, *ANC* uzraudzības biežumu var pagarināt līdz pacienta asins pārļiešanas intervālam (reizi 2–4 nedēļās), kad deferiprons lietots vienu gadu.**

Lēmums par pāreju no *ANC* uzraudzības reizi nedēļā uz uzraudzību asins pārļiešanas apmeklējumu laikā pēc 12 mēnešus ārstēšanas ar deferipronu jāpieņem katra individuālā pacienta gadījumā atbilstoši ārsta vērtējumam par to, kā pacients izprot ārstēšanas laikā nepieciešamos riska mazināšanas pasākumus (skatīt 4.4. apakšpunktu tālāk).

Klīniskajos pētījumos neitrofilu skaita uzraudzība reizi nedēļā efektīvi palīdzēja apzināt neitropēnijas un agranulocitozes gadījumus. Agranulocitose un neitropēnija parasti pazūd pēc deferiprona lietošanas beigām, taču ir ziņas par letāliem agranulocitozes gadījumiem. Ja deferiprona lietošanas laikā pacientam rodas infekcija, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc un nekavējoties nepieciešams veikt *ANC*. Tad neitrofilu skaits jāuzrauga biežāk.

**Pacientiem jāzina, ka jāsaņem ar savu ārstu, ja viņiem rodas simptomi, kas norāda uz infekciju (piemēram, drudzis, sāpīgs kakls un gripai līdzīgas pazīmes). Ja pacientam ir infekcija, deferiprona lietošana jāpārtrauc nekavējoties.**

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 *ANC* ir mazāks par  $1,5 \times 10^9/l$ .

#### Neitropēnijas gadījumos ( $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ un $> 0,5 \times 10^9/l$ )

Dodiet norādījumus pacientam nekavējoties pārtraukt lietot deferipronu un visus 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 leikocītu 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, leikocītu, 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.

### Agranulocitozes gadījumos ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ )

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 atkārtotu zāļu nozīmēšanu ir pieejama tikai ierobežota informācija. Tāpēc neitropēnijas gadījumā atkārtotu zāļu nozīmēšana nav ieteicama. Agranulocitozes gadījumā atkārtotu zāļu nozīmēšana 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 dzelzs pārslodzi 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 feritīns serumā nokrīt zem 500 µg/l. Nav daudz datu par deferiprona un deferasiroksa kombinētu lietošanu, un tāpat ir jābūt uzmanīgiem, ja grasāties lietot šos medikamentus kombinēti.

## Palīgvielas

Zāles satur mazāk nekā 1 mmol (23 mg) nātrija katrā tabletē, būtībā šīs zāles ir “nātriju nesaturošas”.

### **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, kur ir trīsvērtīgu katjonu atkarīgi, piemēram, antacīdiem uz alumīnija bāzes. Tāpēc nav ieteicams, vienlaicīgi norijot, 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**

#### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Defriprona genotoksicitātes potenciāla dēļ (skatīt 5.3. apakšpunktu) sievietēm reproduktīvā vecumā Defriprone Lipomed terapijas laikā un 6 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un izvairīties no grūtniecības iestāšanās.

Vīriešiem Defriprone Lipomed terapijas laikā un 3 mēnešus pēc terapijas pabeigšanas ieteicams lietot efektīvus kontracepcijas līdzekļus un neradīt bērnu.

#### Grūtniecība

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

Grūtniecēm 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

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

##### Drošuma profila kopsavilkums

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

Turpmāk norādītas nevēlamās blakusparādības atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un sastopamības biežumam, izmantojot šādu sastopamības biežuma klasifikāciju: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas nopietnības samazinājuma secībā.

<b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>	<b>Biežums nav zināms</b>
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		Agranulocitoze Neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Hipersensitivitātes reakcijas
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Pastiprināta ēstgriba	
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Vemšana Slikta dūša Sāpes vēderā	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 (neitrofili  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) ar biežumu 1,1 % (0,6 gadījumi uz 100 ārstēšanas pacientgadiem) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Apkopotajos klīniskajos pētījumos iegūtie dati par pacientiem ar sistēmisku dzelzs pārslodzi liecina, ka 63 % agranulocitozes gadījumu notika pirmajos sešos ārstēšanas mēnešos, 74 % pirmajā gadā un 26 % vienu gadu pēc ārstēšanas beigām. Klīniskajos pētījumos agranulocitozes pirmās epizodes laika mediāna bija 190 dienas (posmā no 22 dienām līdz 17,6 gadiem) un ilguma mediāna bija 10 dienas. Letāls iznākums klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā tika novērots 8,3 % zināmo agranulocitozes gadījumu.

Nedaudz vieglāka neitropēnijas forma (neitrofili  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) ir novērota 4,9 % gadījumu (2,5 gadījumu uz 100 ārstēšanas pacientgadiem). Šie rādītāji jāvērtē paaugstināta neitropēnijas biežuma kontekstā talasēmijas pacientiem, sevišķi pacientiem ar hipersplēnismu.

Pacientiem, kuri 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, kuri 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 dzelzs pārslodzi 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 brīvpātīgi izrakstīta deva, kas ir vairāk kā 2,5 reizes lielāka par maksimāli ieteicamo 100 mg/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 (1 343 pacientgadi ar deferiprona monoterapiju un 244 pacientgadi ar deferipronu 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, kuri saņēma kombinēto terapiju, jau iepriekš bija sirds funkcijas traucējumi. Rūpīgi jānovēro, vai pacientiem, kuri lieto kombinēto terapiju, neatīstās sirds notikumi (skatīt 4.4. apakšpunktu).



## Pediatriskā populācija

18 bērniem un 97 pieaugušajiem, kuri 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 brīvpārīgi 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: visi citi ārstnieciskie līdzekļi, dzelzs helātus veidojošas zāļu vielas, 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 deferiprons 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 *thalassaemia major* pacientiem uzrāda, ka vienlaicīga lietošana ar deferoksamīnu (abu helātu veidotāju kombinēta lietošana vienā dienā vai nu vienlaicīgi, vai secīgi, piem., deferiprons dienā, bet deferoksamīns nakts laikā) veicināja lielāku dzelzs izdalīšanos nekā vienām zālēm. Deferiprona devas tajos pētījumos bija no 50 līdz 100 mg/kg/dienā un deferoksamīna devas – no 40 līdz 60 mg/kg/dienā. Taču helātu veidošanas terapija ne vienmēr var aizsargāt pret dzelzs izraisītiem orgānu bojājumiem.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

Pētījumos LA16-0102, LA-01 un LA08-9701 tika salīdzināta deferiprona efektivitāte pēc spējas kontrolēt feritīna līmeni serumā no asins pārliešanām atkarīgu talasēmijas pacientiem, salīdzinot ar deferoksamīna iedarbību. Deferiprons un deferoksamīns līdzvērtīgi veicināja dzelzs daudzuma organismā absolūto stabilizēšanos vai mazināšanos, lai gan šiem pacientiem līdz ar ilgstošām asins pārliešanām 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 deferiprona 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 deferipronu (vidēji 92 mg/kg/dienā; N=29). Vairāk kā 12 mēnešu ilgā pētījuma deferiprons labāk, nekā deferoksamīns spēja samazināt dzelzs daudzumu sirdī. Pacientiem, kas tika ārstēti ar deferipronu, 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 deferiprona 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 deferipronu (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% deferipronam salīdzinot ar 16% deferoksamīnam). Pacientiem ar sirds funkciju traucējumi pirmajā novērtējumā, kuri nebija ārstēti ar deferipronu 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 deferipronu ārstētajiem pacientiem, kas pirmajā stāvokļa novērtēšanā bija veseli ( $p=0,013$ ). Kopumā no pirmās līdz pēdējai stāvokļa novērtēšanai ar deferipronu ārstētiem pacientiem, mazāk nekā ar deferoksamīnu ārstētiem pacientiem novēroja sirds funkciju pasliktināšanos (4% salīdzinot ar 20%,  $p=0,007$ ).

Publikāciju dati sakrīt ar pētījumu rezultātiem, kas uzrādīja, ka ar deferipronu 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 deferipronu 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 deferipronu (75 mg/kg/dienā) un 33 pacienti saņēma deferoksamīna monoterapiju (43,4 mg/kg/dienā 5 dienas/nedēļā). Pēc viena gada pētījuma pacientiem ar vienlaicīgu helātu veidojošu līdzekļu terapiju bija ievērojami lielāks ferritīna serumā samazinājums (1 574  $\mu\text{g/l}$  līdz 598  $\mu\text{g/l}$  ar vienlaicīgu terapiju vs. 1 379  $\mu\text{g/l}$  līdz 1 146  $\mu\text{g/l}$  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 (*least square - LS*) vidējā maksimālā atšķirība bija 3,01 ms (95 % vienpusējā augšējā ticamības robeža (*upper confidence limit - UCL*): 5,01 ms), bet supraterapeitiskās devas un placebo vismazāko kvadrātu vidējā maksimālā atšķirība bija 5,23 ms (95 % UCL: 7,19 ms). Tika izdarīts secinājums, ka deferiprons būtiski nepagarina QT intervālu.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Uzsūkšanās

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 izkārnījumiem 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 deferiprona 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  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), viegli nieru darbības traucējumi (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), vidēji smagi nieru darbības traucējumi (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) un smagi nieru darbības traucējumi (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sistēmiska terapija ar deferipronu un tā metabolītu deferipronu 3-O-glikuronīdu tika novērtēta pēc farmakokinētiskajiem (PK) parametriem – maksimālās koncentrācijas (C<sub>max</sub>) un laukuma zem līknes (AUC).

Neatkarīgi no nieru traucējumu pakāpes lielākā daļa deferiprona 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, deferiprona devas režīmu nav nepieciešams pielāgot pacientiem ar nieru darbības traucējumiem. Deferiprona 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 deferipona 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 veselīgiem 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 veselīgiem brīvprātīgajiem. Nopietni nelabvēlīgi aknu un nieru bojājumi tika novēroti vienai pētāmai personai ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem. Pamatojoties uz šī pētījuma rezultātiem, deferipona 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. Deferipona 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 samazināts šūnu skaits un perifēriskās asins pazemināts WBC, sarkano asins šūnu (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 dzīvajā organismā (*in vivo*). Deferiprons neliecina par tiešām mutagēnām īpašībām, taču tas demonstrēja klastogēniskas īpašības *in vitro* pārbaudēs un pētījumos ar dzīvniekiem.

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**

#### Tabletes kodols

Hipromeloze  
Kroskarmelozes nātrija sāls  
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens  
Mikrokristāliskā celuloze  
Magnija stearāts

#### Apvalks

Hipromeloze  
Makrogols 6 000  
Titāna dioksīds

### **6.2. Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

Alumīnija/PVH-PVDH blisteri kārbās ar 100 apvalkotām tabletēm

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Vācija  
Tālrunis: +49 7621 1693 472  
Fakss: +49 7621 1693 474  
E-pasts: lipomed@lipomed.com

## **8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

EU/1/18/1310/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Pirmās reģistrācijas datums: 2018. gada 20. Septembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

## **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

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
VĀCIJA

## 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 atjaunojamie drošuma ziņojumi (PSUR)**

Šo 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.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Reģistrācijas apliecības īpašnieks nodrošina, ka katrā dalībvalstī, kur piedāvā tirgū Deferiprone Lipomed, visi pacienti/aprūpējamie, kuri varētu lietot Deferiprone Lipomed, saņem pacienta karti kā daļu no ārējā iepakojuma.

Pacienta kartē ir jābūt šādai galvenajai informācijai (pilns teksts ir iekļauts reģistrācijas apliecības IIIA pielikumā):

- Informēt pacientu par regulāras neitrofilu novērošanas nozīmi ārstēšanas ar Deferiprone Lipomed laikā;
- Informēt pacientu par jebkuru infekcijas simptomu nozīmi Deferiprone Lipomed lietošanas laikā;
- Brīdināt sievietes reproduktīvā vecumā par izvairīšanos no grūtniecības, jo deferiprons var nopietni kaitēt nedzimušam bērnam.



**PIELIKUMS III**

**MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

**ĀRĒJĀ KĀRBA**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Deferiprone Lipomed 500 mg apvalkotās tabletes  
deferiprone

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

Katra apvalkotā tablete satur 500 mg deferiprona.

**3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

**4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

100 apvalkotās tabletes

**5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

**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 25°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**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Vācija  
Tālr.: +49 7621 1693 472  
Fakss: +49 7621 1693 474  
E-pasts: lipomed@lipomed.com

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/18/1310/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Deferiprone Lipomed 500 mg

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERIEM VAI PLAKSNĪTĒM**  
**BLISTERIS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Deferiprone Lipomed 500 mg apvalkotās tabletes  
deferiprone

**2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS**

Lipomed GmbH

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SERIJAS NUMURS**

Lot

**5. CITS**

**KARTĪTE PACIENTAM**

<p>((Priekšējais vāks))</p> <p><b>KARTĪTE PACIENTAM</b></p> <p><b>Svarīgi atgādinājumi pacientiem, kuri lieto Deferiprone Lipomed</b></p> <p>Zāles izrakstījušais ārsts: _____</p> <p>Tālruna nr.: _____</p>	<p>((Aizmugures vāks))</p> <p><b>Grūtniecība, fertilitāte, barošana ar krūti</b></p> <p>Nelietojiet Deferiprone Lipomed grūtniecības laikā, ja Jūs plānojat grūtniecību vai barojat bērnu ar krūti. Deferiprone Lipomed var nopietni kaitēt bērnam. Ja Deferiprone Lipomed terapijas laikā Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, nekavējoties paziņojiet par to ārstam un saņemiet medicīnisko konsultāciju.</p> <p>Sievietēm reproduktīvā vecumā Deferiprone Lipomed terapijas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās devas ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešiem terapijas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Par sev piemērotāko metodi konsultējieties ar ārstu.</p>
<p>((1. iekšpuse))</p> <p><b>Balto asinsķermenīšu skaita uzraudzība Deferiprone Lipomed lietošanas laikā</b></p> <p>Iespēja, ka Deferiprone Lipomed 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><b>Noteikti veicamās darbības</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Pirmajā deferiprona lietošanas gadā Jūsu asinis nepieciešams uzraudzīt reizi nedēļā, un pēc tam, tas jādara tik bieži, cik bieži to iesaka ārsts.</li><li>2. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, tādi kā drudzis, sāpīgs kakls vai gripai līdzīgas pazīmes, nekavējoties dodieties pie ārsta. Lai noteiktu agranulocitozi, Jūsu balto asinsķermenīšu skaits jāpārbauda 24 stundu laikā.</li></ol>

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Deferiprone Lipomed 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.
- Salokāmajā kastē ir pievienota pacienta kartīte. Šī kartīte Jums ir jāaizpilda, rūpīgi jāizlasa un jānēsā līdzī. Iedodiet šo kartīti savam ārstam, ja Jums rodas infekcijas pazīmes, tādas kā drudzis, sāpīgs kakls vai gripai līdzīgi simptomi.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

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

#### **1. Kas ir Deferiprone Lipomed un kādam nolūkam to lieto**

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

Deferiprone Lipomed tiek lietotas, lai ārstētu pārmērīgu dzelzs daudzumu, ko izraisa biežas asins pārļiešanas talasēmijas (*thalassaemia major*) pacientiem, ja pašreizējā helātu veidošanas terapija ir kontrindicēta vai nav atbilstoša.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms Deferiprone Lipomed lietošanas**

##### **Nelietojiet Deferiprone Lipomed 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 Deferiprone Lipomed”).
- ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti.



### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Nopietnākā blakusparādība, kura var rasties, lietojot Deferiprone Lipomed, 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 Deferiprone Lipomed. Tā kā baltās asins šūnas palīdz cīnīties ar infekcijām, zems neitrofilo leikocītu skaits var radīt smagu un potenciāli dzīvībai bīstamu infekciju attīstīšanās risku. Neitropēnijas uzraudzīšanai Jūsu ārsts lūgs Jums regulāri nodot asins analīzes (lai pārbaudītu balto asinsķermenīšu skaitu), iespējams reizi nedēļā, kamēr Jūs lietojat Deferiprone Lipomed. Ir ļoti svarīgi, lai Jūs ierastos uz visām šīm vizītēm. Lūdzu, skatiet salokāmajās kastē pievienoto pacienta karti. Ja Jums parādās infekcijas simptomi, tādi kā drudzis, sāpīgs kakls vai gripai līdzīgas pazīmes, nekavējoties dodieties pie ārsta. Lai noteiktu agranulocitozi, Jūsu balto asinsķermenīšu skaits jāpārbauda 24 stundu laikā.

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

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

Aprunājieties ar savu ārstu vai farmaceitu pirms Deferiprone Lipomed lietošanas.

### **Citas zāles un Deferiprone Lipomed**

Nelietojiet zāles, par kurām zināms, ka tās izraisa neitropēniju vai agranulocitozi (skatiet apakšpunktu "Nelietojiet Deferiprone Lipomed"). Pastāstiet savam ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, ko lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Nelietojiet alumīniju saturošus antacīdus vienlaikus ar Deferiprone Lipomed.

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

### **Grūtniecība un barošana ar krūti**

Deferiprone Lipomed lietošana grūtniecības laikā var kaitēt nedzimušam bērnam. Deferiprone Lipomed nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja Jūs esat grūtniece vai Deferiprone Lipomed terapijas laikā Jums iestājas grūtniecība, nekavējoties saņemiet medicīnisko konsultāciju.

Gan sievietēm, gan vīriešiem ieteicams ievērot īpašus piesardzības pasākumus dzimumattiecību laikā, ja pastāv grūtniecības iestāšanās iespēja: sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar Deferiprone Lipomed un 6 mēnešus pēc pēdējās devas ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Vīriešiem terapijas laikā un 3 mēnešus pēc pēdējās devas ieteicams lietot efektīvu kontracepcijas metodi. Pārrunājiet to ar ārstu.

Nelietojiet Deferiprone Lipomed bērna barošanas laikā ar krūti. Lūdzam skatīt pacienta kartīti salokāmajā kastē.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Šīs zāles neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

### **Deferiprone Lipomed satur nātriju**

Zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, un būtībā tās ir "nātriju nesaturošas".

### 3. Kā lietot Deferiprone Lipomed

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam. Jums nozīmētā Deferiprone Lipomed deva ir atkarīga no jūsu masas. Parasti deva ir 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. Deferiprone Lipomed var lietot ēšanas laikā vai neatkarīgi no tās; iespējams, ka vieglāk atcerēsieties par Deferiprone Lipomed lietošanu, ja darāt to reizē ar maltīti.

#### **Ja esat lietojis Deferiprone Lipomed vairāk nekā noteikts**

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

#### **Ja esat aizmirsis lietot Deferiprone Lipomed**

Deferiprone Lipomed būs efektīvākas, 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 Deferiprone Lipomed 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 deferipronu. 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 Deferiprone Lipomed ieņemšana kopā ar nelielu daudzumu ēdiena. Urīna krāsas maiņu novēro ļoti bieži, un šī parādība nav kaitīga.

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

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

#### **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 deferipronu, sāpes bija izzudušas.

### **Papildu blakusparādības bērniem**

Pēcreģistrācijas praksē ar deferipronu neiroloģiskie traucējumi (piemēram, trīce, gaitas traucējumi, redzes dubultošanās, nekontrolēta muskuļu saraušanās un kustību koordinācijas traucējumi) ir novēroti bērniem, kuriem vairākus gadus brīvprātīgi izrakstīta deva, kas vairāk nekā divas reizes pārsniedz maksimālo ieteikto devu 100 mg/kg/dienā, kā arī novēroti bērniem, kas lieto deferiprona standarta devas. Viņiem simptomi pazuda pēc deferiprona 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 Deferiprone Lipomed**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz attiecīgā mēneša pēdējo dienu.

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

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Deferiprone Lipomed satur**

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

Pārējās sastāvdaļas ir:

Tabletes kodols: hipromeloze, kroskarmelozes nātrija sāls (skatīt 2. punktu "Deferiprone Lipomed satur nātriju"), koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, mikrokristāliskā celuloze, magnija stearāts.

Apvalks: hipromeloze, makrogols 6 000, titāna dioksīds.

### **Deferiprone Lipomed ārējais izskats un iepakojums**

Deferiprone Lipomed 500 mg tabletes ir baltas vai gandrīz baltas ovālas formas apvalkotās tabletes ar spīdīgu virsmu. Tabletēm ir dalījuma līnija un tās ir sadalāmas uz pusēm. Deferiprone Lipomed tiek iesaiņotas blisteros. Vienā iepakojumā ir 100 apvalkotu tablešu.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Vācija

Tālrunis: +49 7621 1693 472

Fakss: +49 7621 1693 474

E-pasts: [lipomed@lipomed.com](mailto:lipomed@lipomed.com)

### **Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

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