

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Deferiprone Lipomed 500 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferipronum 500 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Bílá až téměř bílá oválná potahovaná tableta s lesklým povrchem. Tableta má rozměry 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm a je opatřena půlicí rýhou. Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Monoterapie přípravkem Deferiprone Lipomed je indikována k léčbě přetížení (nadměrné zátěže) organismu železem u pacientů trpících onemocněním thalassaemia major v případě, že je současná chelatační léčba kontraindikována nebo není dostatečná.

Deferiprone Lipomed v kombinaci s jiným chelátorem (viz bod 4.4) je indikován u pacientů s onemocněním thalassaemia major, pokud je monoterapie jakýmkoli chelátorem železa neúčinná nebo pokud prevence nebo léčba život ohrožujících následků přetížení organismu železem (zejména srdeční přetížení) vyžaduje rychlou nebo intenzivní úpravu stavu (viz bod 4.2).

4.2 Dávkování a způsob podání

Terapie deferipronem má být zahájena a vedena lékařem se zkušenostmi s léčbou pacientů s talasemií.

Dávkování

Deferipron se obvykle podává v dávce 25 mg/kg tělesné hmotnosti, perorálně, třikrát denně, celková denní dávka je 75 mg/kg tělesné hmotnosti. Dávkování na kg tělesné hmotnosti je třeba zaokrouhlit na nejbližší polovinu tablety. Doporučené dávky dle tělesné hmotnosti po 10 kg jsou v níže uvedených tabulkách.

Dávka 75 mg/kg/den se rovná počtu tablet uváděných v následujících tabulkách pro tělesnou hmotnost pacienta. Uvedeny jsou příklady tělesných hmotností po 10 kg.

Tabulka dávek pro Deferiprone Lipomed 500 mg potahované tablety

Tělesná hmotnost (kg)	Celková denní dávka (mg)	Dávka (mg, třikrát denně)	Počet tablet (třikrát denně)
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

Vzhledem k možnému zvýšení rizika nežádoucích účinků se nedoporučuje překračovat celkovou denní dávku 100 mg/kg tělesné hmotnosti (viz body 4.4, 4.8 a 4.9).

Úprava dávky

Účinek přípravku Deferiprone Lipomed na snížení obsahu železa v organismu je přímo závislý na dávce a stupni přetížení organismu železem. Po zahájení léčby přípravkem Deferiprone Lipomed se doporučuje monitorování sérových koncentrací feritinu či jiných ukazatelů zátěže organismu železem každé dva až tři měsíce ke zhodnocení dlouhodobé účinnosti chelatační léčby na kontrolu zátěže organismu železem. Úpravy dávky mají být přizpůsobeny odpovědi u individuálního pacienta a terapeutickým cílům (udržení či snížení zátěže organismu železem). Jestliže hladina feritinu v séru klesne pod 500 µg/l, má být uvažováno o přerušení léčby deferipronem.

Úprava dávky při použití s jinými chelátory železa

U pacientů, u kterých není monoterapie dostatečná, lze Deferiprone Lipomed použít s deferoxaminem ve standardní dávce (75 mg/kg denně), nemá však být překročena dávka 100 mg/kg denně.

V případě srdečního selhání způsobeném vysokou hladinou železa má být k léčbě deferoxaminem přidán Deferiprone Lipomed v dávce 75-100 mg/kg denně. Je třeba si prostudovat informace o přípravku pro deferoxamin.

Současné použití chelátorů železa se nedoporučuje u pacientů, jejichž hladina feritinu v krevním séru klesne pod 500 µg/l z důvodu rizika nadměrné eliminace železa (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Nevyžaduje se úprava dávky u pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 5.2). Bezpečnost a farmakokinetika přípravku Deferiprone Lipomed u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu nejsou známy.

Porucha funkce jater

Nevyžaduje se úprava dávky u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2). Bezpečnost a farmakokinetika přípravku Deferiprone Lipomed u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou známy.

Pediatrická populace

O použití deferipronu u dětí mezi 6 a 10 lety jsou k dispozici pouze omezené údaje a informace o jeho použití u dětí do 6 let nejsou k dispozici.

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Opakované epizody neutropenie v anamnéze.
- Agranulocytóza v anamnéze.
- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Kojení (viz bod 4.6).
- Vzhledem k tomu, že mechanismus vyvolání neutropenie deferipronem není znám, pacienti nesmí používat léčivé přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají neutropenii, nebo které mohou vyvolat agranulocytózu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Neutropenie/agranulocytóza

Deferipron prokazatelně způsobuje neutropenii včetně agranulocytózy (viz bod 4.8 „Popis vybraných nežádoucích účinků“). Během prvního roku terapie je třeba absolutní počet neutrofilů (ANC) u pacienta kontrolovat každý týden. Pokud léčbu deferipronem nebylo nutno během prvního roku přerušit kvůli poklesu počtu neutrofilů, lze interval kontrol ANC po prvním roce prodloužit tak, aby odpovídal intervalu krevních transfuzí (každé 2-4 týdny).

Přechod z týdenních kontrol ANC na interval kontrol shodný s intervalem krevních transfuzí po 12 měsících terapie deferipronem je třeba posoudit individuálně podle toho, jak pacient podle zhodnocení lékaře chápe nutnost opatření k minimalizaci rizika během terapie (viz bod 4.4 níže).

V klinických studiích se tyto týdenní kontroly počtu neutrofilů osvědčily při detekci neutropenie a agranulocytózy. Agranulocytóza a neutropenie po vysazení deferipronu obvykle ustoupí, byly však hlášeny i fatální případy agranulocytózy. Pokud se u pacienta během léčby deferipronem rozvine infekce, je třeba okamžitě přerušit terapii a neprodleně zkontrolovat ANC. Počet neutrofilů je pak třeba sledovat častěji.

Pacienty je třeba informovat, aby kontaktovali svého lékaře v případě výskytu jakýchkoli příznaků naznačujících infekci (jako je horečka, bolest v hrdle a příznaky podobné chřipce). V případě výskytu infekce je třeba podávání deferipronu ihned přerušit.

Doporučený postup pro případ neutropenie je nastíněn níže. Doporučujeme tento protokol připravit před zahájením jakékoli léčby deferipronem.

Léčba deferipronem nesmí být zahájena, jestliže má pacient neutropenii. Riziko agranulocytózy a neutropenie je vyšší, pokud je počáteční ANC nižší než $1,5 \times 10^9/l$.

Výskyt neutropenie (ANC < $1,5 \times 10^9/l$ a > $0,5 \times 10^9/l$)

Pacienta je třeba poučit, aby ihned vysadil deferipron a veškeré další léčivé přípravky, které mohou vyvolat neutropenii. Pacienta je třeba poučit, aby omezil kontakty s jinými osobami a snížil tak riziko potenciální infekce. Ihned po zjištění a následně denně je potřeba vyšetřovat celkový krevní obraz, počet leukocytů, korigovaný na přítomnost erytrocytů s jádry, počet neutrofilů a trombocytů. Doporučuje se po úpravě neutropenie kontrolovat týdně celkový krevní obraz, počet leukocytů, neutrofilů a trombocytů po dobu tří po sobě následujících týdnů, aby byla získána jistota, že se pacient úplně zotavil. Pokud se současně s neutropenií objeví známky infekce, je třeba zajistit patričné kultivace a diagnostická vyšetření a nasadit vhodný terapeutický postup.

Výskyt agranulocytózy (ANC < 0,5 x 10⁹/l)

Je třeba postupovat podle výše uvedených pokynů a aplikovat vhodnou terapii jako např. růstový faktor stimulující kolonie granulocytů, a to ode dne, kdy byly potíže zjištěny; aplikovat je třeba denně do obnovení normální hladiny neutrofilů. Je třeba zajistit ochrannou izolaci, a pokud je to klinicky indikováno, je třeba pacienta hospitalizovat.

O opakování terapie jsou k dispozici jen omezené údaje. V případě neutropenie proto není opakování terapie doporučeno. V případě agranulocytózy je opakování terapie kontraindikováno.

Kancerogenita/mutagenita

Vzhledem k výsledkům předklinických testů genotoxicity nelze kancerogenní potenciál deferipronu vyloučit (viz bod 5.3).

Koncentrace Zn²⁺ v plazmě

Doporučuje se sledování plazmatických hladin Zn²⁺ a v případě nedostatku tohoto prvku jeho suplementace.

HIV pozitivní či jinak imunokompromitovaní pacienti

O použití deferipronu u HIV pozitivních či jinak imunokompromitovaných pacientů nejsou k dispozici žádné údaje. Vzhledem ke spojitosti deferipronu se vznikem neutropenie a agranulocytózy se nemá zahajovat tato terapie u imunokompromitovaných pacientů, pokud potenciální přínos nepřevýší potenciální rizika.

Porucha funkce ledvin nebo jater a jaterní fibróza

Údaje o použití deferipronu u pacientů s terminálními stádii onemocnění ledvin či těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici (viz bod 5.2). Musí být věnována zvýšená pozornost pacientům s terminálním stádiem onemocnění ledvin a s těžkou poruchou funkce jater. U těchto skupin pacientů při léčbě deferipronem mají být monitorovány funkce ledvin a jater. Pokud přetrvává zvýšení sérové hladiny alaninaminotransferázy (ALT), má se zvážit přerušení terapie deferipronem.

U pacientů s thalasemií existuje spojitost mezi jaterní fibrózou a přetížením organismu železem a/nebo hepatitidou typu C. Zvláště pečlivě je třeba zajistit optimální chelataci železa u pacientů s hepatitidou typu C. U těchto pacientů se doporučuje pečlivě sledovat histologii jater.

Zabarvení moči

Je třeba pacienty informovat, že může dojít k zabarvení moči dočervena až dohněda vzhledem k vylučování komplexu železa a deferipronu.

Neurologické poruchy

U dětí léčených po dobu několika let dávkou převyšující více než 2,5násobně maximální doporučenou dávku byly pozorovány neurologické poruchy, ale byly pozorovány také u standardních dávek deferipronu. Upozorňujeme předepisující lékaře, že používání dávek vyšších než 100 mg/kg/den se nedoporučuje. Pokud jsou pozorovány neurologické poruchy, je třeba užívání deferipronu přerušit (viz body 4.8 a 4.9).

Kombinované použití s jinými chelátory železa

Použití kombinované léčby je třeba zvažovat případ od případu. Odpověď na léčbu je třeba pravidelně vyhodnocovat a je třeba pozorně sledovat výskyt nežádoucích účinků. Úmrtí a život ohrožující stavy (způsobené agranulocytózou) byly hlášeny při užívání deferipronu v kombinaci s deferoxaminem.

Kombinovaná léčba s deferoxaminem se nedoporučuje v případech, kdy je monoterapie jedním z těchto chelátorů dostatečná nebo když hladina feritinu v krevním séru klesne pod 500 µg/l. O kombinovaném použití deferipronu a deferasiroxu jsou k dispozici omezené údaje a při zvažování této kombinace je třeba postupovat obezřetně.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vzhledem k tomu, že mechanismus vyvolání neutropenie deferipronem není znám, pacienti nesmí používat léčivé přípravky, o nichž je známo, že vyvolávají neutropenii, nebo které mohou vyvolat agranulocytózu (viz bod 4.3).

Vzhledem k tomu, že se tato sloučenina váže na kationty kovů, existuje možnost interakce mezi deferipronem a trojmocnými kation-dependentními léčivými přípravky jako např. antacidy na hliníkové bázi. Z tohoto důvodu se nedoporučuje současné užívání antacid na bázi hliníku a deferipronu.

Bezpečnost současného použití deferipronu a vitamínu C nebyla dosud oficiálně sledována. Vzhledem k hlášeným nežádoucím interakcím mezi deferoxaminem a vitamínem C je třeba postupovat při současném podávání deferipronu a vitamínu C opatrně.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a u žen

S ohledem na genotoxický potenciál deferipronu (viz bod 5.3) se ženám ve fertilním věku doporučuje používat účinnou antikoncepci a vyvarovat se otěhotnění po celou dobu léčby přípravkem Deferiprone Lipomed a ještě 6 měsíců po dokončení léčby.

Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci a nepočít dítě po dobu užívání přípravku Deferiprone Lipomed a ještě 3 měsíce po dokončení léčby.

Těhotenství

Nejsou k dispozici dostatečné údaje o podávání deferipronu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo.

Těhotné ženy musí být poučeny, aby léčbu deferipronem ihned ukončily (viz bod 4.3).

Kojení

Není známo, zda se deferipron vylučuje do lidského mateřského mléka. Prenatální a postnatální reprodukční studie na zvířatech nebyly provedeny. Kojící matky nesmí deferipron používat. Je-li léčba nevyhnutelná, kojení musí být ukončeno (viz bod 4.3).

Fertilita

U zvířat nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu či raný vývoj embrya (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastějšími nežádoucími účinky zaznamenanými během léčby deferipronem v klinických studiích byly nauzea, zvracení, bolest břicha a chromaturie, které se vyskytly u více než 10 % pacientů. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem zaznamenaným v klinických studiích s deferipronem byla agranulocytóza, definovaná jako absolutní počet neutrofilů nižší než $0,5 \times 10^9/l$, která se vyskytla přibližně u 1 % pacientů. Přibližně u 5 % pacientů byly zaznamenány méně závažné epizody neutropenie.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů (*system organ class, SOC*) a podle frekvence; na základě frekvence byly rozděleny do následujících skupin: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci jednotlivých skupin frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Frekvence není známa
Poruchy krve a lymfatického systému		Agranulocytóza Neutropenie	
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivní reakce
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému		Bolesti hlavy	
Gastrointestinální poruchy	Zvracení Nauzea Bolest břicha	Průjem	
Poruchy kůže a podkožní tkáň			Vyrážka Kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Artralgie	
Poruchy ledvin a močových cest	Chromaturie		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	
Vyšetření		Zvýšení jaterních enzymů	

Popis vybraných nežádoucích účinků

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem hlášeným z klinických studií deferipronu je agranulocytóza (neutrofily $< 0,5 \times 10^9/l$), s výskytem 1,1 % (0,6 případu na 100 pacientoroků léčby) (viz bod 4.4). Souhrnné údaje z klinických hodnocení u pacientů se systémovým přetížením organismu železem ukazují, že 63 % epizod agranulocytózy se objevilo během prvních šesti měsíců léčby, 74 % během prvního roku a po prvním roce 26 %. Medián doby do prvního výskytu agranulocytózy byl v klinických hodnoceních 190 dní (rozsah 22 dní až 17,6 roku) a medián délky výskytu činil 10 dní. Fatální vyústění bylo zaznamenáno u 8,3 % výskytů agranulocytózy hlášených v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh.

Zjištěný výskyt méně závažné formy neutropenie (neutrofily $<1,5 \times 10^9/l$) je 4,9 % (2,5 případu na 100 pacientoroků). Tyto hodnoty je nutno posuzovat v souvislosti se stabilně zvýšeným výskytem neutropenie u pacientů s talasemií, zvláště u pacientů trpících hypersplenismem.

U pacientů léčených deferipronem byly hlášeny epizody průjmu, vesměs mírného a přechodného. Gastrointestinální účinky byly častější na začátku léčby a u většiny pacientů zmizely v průběhu několika týdnů bez přerušení léčby. U některých pacientů může pomoci snížení dávky deferipronu a poté její postupné zvýšení až na původní množství. U pacientů léčených deferipronem byly rovněž zaznamenány arropatie – od mírných bolestí jednoho nebo více kloubů až po těžkou artritidu s výpotkem a signifikantním snížením pohyblivosti. Mírné arropatie jsou obvykle přechodné.

U některých pacientů léčených deferipronem byly zaznamenány zvýšené hladiny jaterních enzymů v séru. U většiny z těchto pacientů bylo zvýšení asymptomatické a přechodné a vrátilo se na původní hodnoty bez přerušení léčby nebo snížení dávky deferipronu (viz bod 4.4).

U některých pacientů došlo k rozvoji fibrózy spojené s přetížením organismu železem či s hepatitidou typu C.

U menší části pacientů byly s užíváním deferipronu spojeny nízké hladiny zinku v plazmě. Tyto hladiny se upravily při perorální suplementaci zinku.

Byly pozorovány neurologické poruchy (např. cerebelární symptomy, diplopie, laterální nystagmus, psychomotorické zpomalení, pohyby rukou a axiální hypotonie) u dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky převyšující více než 2,5násobně maximální doporučenou dávku 100 mg/kg/den. V postmarketingovém sledování se standardními dávkami deferipronu byly hlášeny epizody hypotonie, nestability, neschopnosti chůze a hypertonie s neschopností pohybu končetin. Neurologické poruchy progresivně ustupovaly po vysazení deferipronu (viz body 4.4 a 4.9).

Bezpečnostní profil kombinované léčby (deferipronu a deferoxaminu) pozorovaný v klinických hodnoceních, známý z postmarketingových zkušeností nebo z publikované literatury byl konzistentní s charakteristikou pro monoterapii.

Data získaná ze souhrnné bezpečnostní databáze z klinických hodnocení (expozice monoterapii deferipronu u 1 343 pacientoroků a expozice kombinaci deferipronu a deferoxaminu u 244 pacientoroků) ukázala statisticky významné ($p < 0,05$) rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků založených na třídě orgánových systémů pro třídy „Srdeční poruchy“, „Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ a „Poruchy ledvin a močových cest“. Výskyt „Poruch svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně“ a „Poruch ledvin a močových cest“ byl nižší během kombinované léčby než u monoterapie, zatímco výskyt „Srdečních poruch“ byl vyšší během kombinované léčby než u monoterapie. Vyšší míra „Srdečních poruch“ hlášených během kombinované léčby ve srovnání s monoterapií byla pravděpodobně způsobena vyšším výskytem preexistujících srdečních poruch u pacientů, kteří dostávali kombinovanou léčbu. Je nutné pečlivé sledování srdečních nežádoucích účinků u pacientů s kombinovanou léčbou (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Výskyty nežádoucích účinků u 18 dětí a 97 dospělých s kombinovanou léčbou se mezi těmito dvěma věkovými skupinami významně nelišily, kromě výskytu arropatie (11,1 % u dětí versus žádný případ u dospělých, $p = 0,02$). Vyhodnocení míry nežádoucích účinků při expozici na 100 pacientoroků ukázalo, že pouze míra průjmu byla významně vyšší u dětí (11,1) než u dospělých (2,0; $p = 0,01$).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).**

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy akutního předávkování. Byly však pozorovány neurologické poruchy (např. cerebelární symptomy, diplopie, laterální nystagmus, psychomotorické zpomalení, pohyby rukou a axiální hypotonie) u dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky převyšující více než 2,5násobně maximální doporučenou dávku 100 mg/kg/den. Po vysazení deferipronu došlo k postupnému ústupu těchto neurologických poruch.

V případě předávkování je nutno pacienta pozorně klinicky sledovat.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všechny jiné terapeutické přípravky, látky tvořící cheláty se železem, ATC kód: V03AC02

Mechanismus účinku

Léčivou látkou je deferipron (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4-on), dvojjazvý ligand, který váže železo v molárním poměru 3:1.

Farmakodynamické účinky

Klinická hodnocení prokázala účinnost deferipronu při stimulaci vylučování železa a dávka 25 mg/kg třikrát denně může zabránit progresi ukládání železa, které se hodnotí podle hladiny feritinu v séru u pacientů s talasemií vyžadujících transfuzi. Data z publikované literatury o studiích rovnováhy železa u pacientů s onemocněním thalassaemia major ukázala, že současné použití deferipronu s deferoxaminem (společně podávání obou chelátorů během stejného dne, ať už současně nebo po sobě, např. deferipron během dne a deferoxamin během noci) podporuje vyšší vylučování železa než u kteréhokoliv z těchto léčivých přípravků samostatně. Dávky deferipronu v těchto studiích byly v rozmezí od 50 do 100 mg/kg denně a dávky deferoxaminu od 40 do 60 mg/kg denně. Chelatační terapie však nemusí nutně chránit před poškozením orgánů železem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie LA16-0102, LA-01 a LA08-9701 porovnávaly účinnost deferipronu s účinností deferoxaminu na kontrolu sérové hladiny feritinu u pacientů s thalassémií závislých na transfuzích. Deferipron a deferoxamin měly stejný účinek na vyvolání stabilizace či snížení zátěže organismu železem bez ohledu na kontinuální přísun železa do organismu transfuzemi u těchto pacientů (regresní analýza neukázala žádný rozdíl v podílu pacientů s negativní tendencí vývoje sérového feritinu mezi oběma terapeutickými skupinami; $p > 0,05$).

Ke kvantifikaci zátěže myokardu železem byla též použita metoda magnetické rezonance (MRI), T2*. Přetížení organismu železem vyvolává ztrátu signálu MRI T2* závislou na koncentraci, tudíž zvýšený obsah železa v myokardu vede ke snížení hodnot MRI T2* v myokardu. Hodnoty MRI T2* v myokardu nižší než 20 ms představují přetížení srdce železem. Zvýšení hodnot MRI T2* v myokardu během léčby ukazuje, že dochází k odstraňování železa z myokardu. Byla prokázána pozitivní korelace mezi hodnotami MRI T2* a srdeční funkcí (měřenou pomocí ejekční frakce levé srdeční komory /EFLK/).

Studie LA16-0102 porovnávala účinnost deferipronu s účinností deferoxaminu na snížení přetížení srdce železem a zlepšení srdeční funkce (měřené pomocí EFLK) u pacientů s thalassémií závislých na transfuzích. Šedesát jedna pacientů s přetížením srdce železem, kteří byli dříve léčeni deferoxaminem, bylo randomizováno k pokračující léčbě deferoxaminem (průměrná dávka 43 mg/kg/den; n = 31) nebo k převedení na deferipron (průměrná dávka 92 mg/kg/den; n = 29). Během 12 měsíců trvání studie byl deferipron účinnější na snížení přetížení srdce železem. U pacientů léčených deferipronem došlo ke zlepšení hodnoty T2* v srdci o více než 3 ms ve srovnání se změnou asi o 1 ms u pacientů léčených deferoxaminem. Ve stejném časovém bodě se EFLK zvýšila proti počátku o $3,07 \pm 3,58$ absolutních jednotek (%) ve skupině léčené přípravkem deferipronem a o $0,32 \pm 3,38$ absolutních jednotek (%) ve skupině léčené deferoxaminem (rozdíl mezi skupinami; p = 0,003).

Studie LA12-9907 porovnávala přežití, výskyt srdeční choroby a progresi srdeční choroby u 129 pacientů s thalassaemia major léčených po dobu nejméně 4 let deferipronem (n = 54) nebo deferoxaminem (n = 75). Srdeční cílové parametry byly hodnoceny echokardiogramem, elektrokardiogramem, klasifikací dle New York Heart Association (NYHA) a dle úmrtí na srdeční chorobu. Při prvním hodnocení nebyl zaznamenán významný rozdíl v procentu pacientů se srdeční dysfunkcí (13 % deferipron vs. 16 % deferoxamin). U pacientů se srdeční dysfunkcí při prvním hodnocení nedošlo u žádného z pacientů léčených deferipronem ke zhoršení stavu srdce, na rozdíl od 4 (33 %) pacientů ve skupině léčené deferoxaminem (p = 0,245). Nově diagnostikovaná srdeční dysfunkce byla zaznamenána u 13 (20,6 %) pacientů léčených deferoxaminem a u 2 (4,3 %) pacientů léčených deferipronem, kteří při prvním hodnocení nevykazovali srdeční chorobu (p = 0,013). Celkově došlo u menšího počtu pacientů léčených deferipronem ke zhoršení srdeční dysfunkce od prvního do posledního hodnocení ve srovnání s pacienty léčenými deferoxaminem (4 % vs. 20 %, p = 0,007).

Údaje z publikované literatury odpovídají výsledkům ze studií a prokazují nižší výskyt srdečních chorob a/nebo zvýšené přežití u pacientů léčených deferipronem než u pacientů léčených deferoxaminem.

Randomizované, placebem kontrolované, dvojité zaslepené klinické hodnocení hodnotilo účinek souběžné léčby deferipronem a deferoxaminem u pacientů s onemocněním thalassaemia major, kteří dříve dostávali standardní chelatační monoterapii se subkutánně podávaným deferoxaminem a u kterých byla mírná až střední zátěž srdce železem (T2* myokardu z 8 na 20 ms). Po randomizaci dostávalo 32 pacientů deferoxamin (34,9 mg/kg denně po dobu 5 dnů v týdnu) a deferipron (75 mg/kg denně) a 33 pacientů dostávalo monoterapii deferoxaminu (43,4 mg/kg denně po dobu 5 dnů v týdnu). Po jednom roce léčby v rámci studie bylo u pacientů se souběžnou chelatační léčbou vyšší snížení feritinu v krevním séru (1 574 $\mu\text{g/l}$ na 598 $\mu\text{g/l}$ se souběžnou léčbou versus snížení z 1 379 $\mu\text{g/l}$ na 1 146 $\mu\text{g/l}$ u monoterapie deferoxaminem, p < 0,001), významně vyšší snížení přetížení myokardu železem dle hodnocení podle zvýšení MRI T2* (11,7 ms na 17,7 ms u souběžné léčby versus 12,4 ms na 15,7 ms u monoterapie deferoxaminem, p = 0,02) a významně vyšší snížení koncentrace železa v játrech, také hodnoceno zvýšením MRI T2* (4,9 ms na 10,7 ms u souběžné léčby versus 4,2 ms na 5,0 ms u monoterapie s deferoxaminem, p < 0,001).

Studie LA37-1111 byla provedena k vyhodnocení účinku jednorázových terapeutických (33 mg/kg) a supraterapeutických (50 mg/kg) perorálních dávek deferipronu na délku srdečního intervalu QT u zdravých subjektů. Maximální rozdíl mezi průměrem hodnot nejmenších čtverců (*least square*, LS) terapeutické dávky a placebo byl 3,01 ms (95% jednostranná horní mez spolehlivosti (*upper confidence limit*, UCL): 5,01 ms) a mezi průměrem LS supraterapeutické dávky a placebo byl 5,23 ms (95% jednostranná horní mez spolehlivosti UCL: 7,19 ms). Závěr byl takový, že deferipron nezpůsobuje žádné významné prodloužení intervalu QT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Deferipron je rychle absorbován z horní části gastrointestinálního traktu. Maximální sérové koncentrace je dosaženo u pacientů nalačno v době 45 až 60 minut po podání jednorázové dávky. To může trvat až 2 hodiny u pacientů po jídle.

Po dávce 25 mg/kg byly zaznamenány nižší maximální sérové koncentrace u pacientů po jídle (85 $\mu\text{mol/l}$) než u pacientů nalačno (126 $\mu\text{mol/l}$), ale nedošlo k poklesu množství absorbovaného deferipronu, byl-li užit s jídlem.

Biotransformace

Deferipron se metabolizuje hlavně na konjugát glukuronidu. Tento metabolit nemá schopnost vázat železo vzhledem na inaktivaci 3-hydroxy skupiny deferipronu. Maximální sérové koncentrace glukuronidu se vyskytují 2 až 3 hodiny po užití deferipronu.

Eliminace

U člověka je deferipron vylučován hlavně prostřednictvím ledvin. Podle hlášených údajů se 75 % až 90 % požití dávky objeví v moči v prvních 24 hodinách, a to ve formě volného deferipronu, glukuronidového metabolitu a komplexu železo-deferipron. Bylo také hlášeno vylučování variabilního množství látky stolicí. Eliminační poločas je u většiny pacientů 2 až 3 hodiny.

Porucha funkce ledvin

Byla provedena otevřená, nerandomizovaná klinická studie s paralelními skupinami k vyhodnocení účinku vlivu poruchy funkce ledvin na bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetiku jednorázové perorální dávky deferipronu 33 mg/kg. Subjekty byly rozděleny do 4 skupin podle odhadované míry glomerulární filtrace (eGFR): zdraví dobrovolníci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), lehká porucha funkce ledvin (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), středně těžká porucha funkce ledvin (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) a těžká porucha funkce ledvin (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Systémová expozice deferipronu a jeho metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu byla hodnocena podle farmakokinetických (FK) parametrů maximální koncentrace (C_{max}) a plochy pod křivkou (AUC).

Bez ohledu na míru poruchy funkce ledvin se většina dávky deferipronu vyloučila močí během prvních 24 hodin ve formě deferipron 3-*O*-glukuronidu. Nebyl pozorován žádný významný vliv poruchy funkce ledvin na systémovou expozici deferipronu. Systémová expozice inaktivnímu 3-*O*-glukuronidu byla vyšší se snižující se eGFR. Na základě výsledků této studie se nevyžaduje žádná úprava dávky deferipronu u pacientů s poruchou funkce ledvin. Bezpečnost a farmakokinetika deferipronu u pacientů s onemocněním ledvin v terminálním stádiu není známa.

Porucha funkce jater

Byla provedena otevřená, nerandomizovaná klinická studie s paralelními skupinami k vyhodnocení vlivu poruchy funkce jater na bezpečnost, snášenlivost a farmakokinetiku jednorázové perorální dávky deferipronu 33 mg/kg. Subjekty byly rozděleny do 3 skupin na základě skóre Childovy-Pughovy klasifikace: zdraví dobrovolníci, lehká porucha funkce jater (třída A: 5–6 bodů) a středně těžká porucha funkce jater (třída B: 7-9 bodů). Systémová expozice deferipronu a jeho metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu byla hodnocena podle FK parametrů C_{max} a AUC. Plochy pod křivkou (AUC) deferipronu se nelišily mezi léčebnými skupinami, ale hodnota C_{max} se snížila o 20 % u subjektů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Plocha pod křivkou (AUC) deferipron-3-*O*-glukuronidu byla nižší o 10 % a hodnota C_{max} o 20 % u pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater ve srovnání se zdravými dobrovolníky. Závažná nežádoucí příhoda akutního poškození jater a ledvin byla pozorována u jednoho subjektu se středně těžkou poruchou funkce jater. Na základě výsledků této studie se nevyžaduje žádná úprava dávky deferipronu u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater.

Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku deferipronu a deferipron 3-*O*-glukuronidu nebyl vyhodnocen. Bezpečnost a farmakokinetika deferipronu u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou známy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické studie byly prováděny u řady zvířat – myši, potkanů, králíků, psů a opic.

Nejčastějšími nálezy u železem nezatížených zvířat při dávce 100 mg/kg/den a vyšší byly hematologické účinky jako hypocelularita kostní dřene a pokles počtu bílých krvinek (WBC), červených krvinek (RBC) a/nebo počtu trombocytů v periferní krvi.

U železem nezatížených zvířat při dávce 100 mg/kg/den a vyšší byly zaznamenány atrofie thymu, lymfatické tkáně, varlat a hypertrofie nadledvin.

Dosud nebyly provedeny s deferipronem žádné studie kancerogenity na zvířatech. Genotoxický potenciál deferipronu byl hodnocen sadou testů *in vitro* a *in vivo*. Deferipron nevykazoval přímé mutagenní vlastnosti, měl však klastogenní účinky v *in vitro* testech a u zvířat.

Deferipron byl teratogenní a embryotoxický v reprodukčních studiích u železem nepřetížených březích samic potkanů a králíků již při dávkách 25 mg/kg/den. Nebyly zaznamenány žádné účinky na fertilitu či raný vývoj embrya u železem nepřetížených samců a samic potkanů, kteří dostávali deferipron perorálně v dávkách až 75 mg/kg dvakrát denně po dobu 28 dnů (samci) nebo 2 týdnů (samice) před pářením a do ukončení páření (samci) nebo během rané gestace (samice). U samic došlo účinkem na estrální cyklus k oddálení času do potvrzeného spáření u všech testovaných dávek.

Nebyly provedeny žádné prenatalní a postnatalní reprodukční studie u zvířat.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

hypromelosa
sodná sůl kroskamelosy
koloidní bezvodý oxid křemičitý
mikrokrytalická celulóza
magnesium-stearát

Potahová vrstva

hypromelosa
makrogol 6 000
oxid titaničitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Al/PVC-PVDC blistry v krabičkách se 100 potahovanými tabletami.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo
Tel.: +49 7621 1693 472
Fax: +49 7621 1693 474
E-mail: lipomed@lipomed.com

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/18/1310/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 20. září 2018
Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
NĚMECKO

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

• Další opatření k minimalizaci rizik

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, ve kterém je přípravek Deferiprone Lipomed dodáván na trh, všichni pacienti/pečovatelé, u kterých se očekává, že budou přípravek Deferiprone Lipomed používat, obdrželi jako součást vnějšího obalu kartu pacienta.

Tato karta pacienta má obsahovat důležitá sdělení (úplné znění je uvedeno v příloze IIIA registrace), jejichž cílem je:

- zvýšit povědomí pacienta o důležitosti pravidelných kontrol počtu neutrofilů během léčby přípravkem Deferiprone Lipomed,
- zvýšit povědomí pacienta o významu jakýchkoli příznaků infekce během užívání přípravku Deferiprone Lipomed,
- upozornit ženy ve fertilním věku, že nemají otěhotnět, protože deferipron může vážně poškodit nenarozené dítě.

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferiprone Lipomed 500 mg potahované tablety
deferipronum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje deferipronum 500 mg.

3. SEZNAM POMOČNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

100 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo
Tel.: +49 7621 1693 472
Fax: +49 7621 1693 474
lipomed@lipomed.com

12. REGISTRACNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/18/1310/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Deferiprone Lipomed 500 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Deferiprone Lipomed 500 mg potahované tablety
deferipronum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Lipomed GmbH

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

KARTA PACIENTA

<p>((Přední strana))</p> <p>KARTA PACIENTA</p> <p>Důležitá bezpečnostní upozornění pro pacienty užívající přípravek Deferiprone Lipomed</p> <p>Předepisující lékař: _____</p> <p>Tel. č.: _____</p>	<p>((Zadní strana))</p> <p>Těhotenství, plodnost, kojení</p> <p>Neužívejte přípravek Deferiprone Lipomed, jestliže jste těhotná, snažíte se otěhotnět nebo kojíte. Přípravek Deferiprone Lipomed může dítě vážně poškodit. Pokud jste těhotná nebo kojíte během léčby přípravkem Deferiprone Lipomed, informujte svého lékaře a ihned se s ním poradte o dalším postupu.</p> <p>Ženám v plodném věku se během léčby přípravkem Deferiprone Lipomed a 6 měsíců po poslední dávce doporučuje používat účinnou antikoncepci. Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby a 3 měsíce po poslední dávce. Zeptejte se lékaře, která metoda je pro Vás nejvhodnější.</p>
<p>((1. vnitřní strana))</p> <p>Sledování počtu Vašich bílých krvinek při léčbě přípravkem Deferiprone Lipomed</p> <p>Existuje malá možnost, že se u vás během léčby přípravkem Deferiprone Lipomed rozvine agranulocytóza (velmi nízký počet bílých krvinek), která může vést k závažné infekci. I když agranulocytóza postihuje pouze 1 až 2 pacienty ze 100, je důležité pravidelné vyšetření krve.</p>	<p>((2. vnitřní strana))</p> <p>Nezapomeňte dodržovat tyto pokyny:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Na krevní testy docházejte jednou týdně první rok léčby deferipronem a následně v intervalech doporučených lékařem.2. Pokud se objeví jakékoli příznaky infekce jako horečka, bolest v hrdle nebo příznaky podobné chřipce, neprodleně vyhledejte lékařskou pomoc. Počet Vašich bílých krvinek musí být zkontrolován do 24 hodin, aby bylo možné vyloučit agranulocytózu.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Deferiprone Lipomed 500 mg potahované tablety deferipronum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.
- V krabičce naleznete kartu pacienta. Kartu vyplňte, důkladně přečtěte a noste s sebou. Pokud se u Vás objeví známky infekce jako např. horečka, bolest v hrdle či příznaky podobné chřipce, ukažte tuto kartu ošetřujícímu lékaři.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Deferiprone Lipomed a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Deferiprone Lipomed užívat
3. Jak se Deferiprone Lipomed užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Deferiprone Lipomed uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Deferiprone Lipomed a k čemu se používá

Deferiprone Lipomed obsahuje léčivou látku deferipron. Deferiprone Lipomed je chelátor železa, tedy typ léčivého přípravku, který odstraňuje nadměrné množství železa z těla.

Deferiprone Lipomed se používá k léčbě nahromadění železa způsobeného častými krevními transfuzemi u pacientů s onemocněním thalassaemia major, pokud se současná chelatační léčba nesmí použít nebo je nedostatečná.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Deferiprone Lipomed užívat

Neužívejte Deferiprone Lipomed

- jestliže jste alergický(á) na deferipron nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jestliže se u vás v minulosti opakovaně vyskytla neutropenie (snížený počet bílých krvinek /neutrofilů/)
- jestliže jste někdy v minulosti měl(a) agranulocytózu (velmi nízký počet bílých krvinek /neutrofilů/)
- jestliže v současné době užíváte léky, o nichž je známo, že způsobují neutropenii nebo agranulocytózu (viz bod „Další léčivé přípravky a Deferiprone Lipomed“).
- jestliže jste těhotná nebo kojíte.

Upozornění a opatření

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem, který se může vyskytnout během léčby přípravkem Deferiprone Lipomed, je velmi nízký počet bílých krvinek (neutrofilů). Tento stav, nazývaný závažná neutropenie nebo agranulocytóza, se vyskytl u 1 až 2 ze 100 lidí, kteří v klinických hodnoceních dostávali deferipron. Vzhledem k tomu, že bílé krvinky pomáhají bojovat proti infekci, nízký počet neutrofilů u Vás může zvýšit riziko rozvoje závažné a možná až život ohrožující infekce. Za účelem sledování neutropenie Vás lékař požádá o docházení na pravidelné krevní testy (až jednou týdně) ke kontrole počtu bílých krvinek a zjištění případné neutropenie, a to po celou dobu léčby deferipronem. Je velmi důležité, abyste se na všechny tyto testy dostavil(a). Prosím, nahlédněte do karty pacienta, kterou naleznete v krabici. Pokud se u Vás objeví jakékoli známky infekce, jako je horečka, bolest v hrdle nebo příznaky podobné chřipce, neprodleně vyhledejte lékaře. Počet bílých krvinek musí být zkontrolován do 24 hodin, aby bylo možné vyloučit agranulocytózu.

Pokud jste HIV pozitivní nebo máte závažnou poruchu funkce jater nebo ledvin, lékař může doporučit další testy.

Lékař vás také požádá, abyste přišli na testy, které budou zjišťovat zátěž těla železem. Kromě toho možná budete muset podstoupit biopsii jater.

Před užitím přípravku Deferiprone Lipomed se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem.

Další léčivé přípravky a Deferiprone Lipomed

Neužívejte léky, o nichž je známo, že způsobují neutropenii nebo agranulocytózu (viz bod „Neužívejte přípravek Deferiprone Lipomed“). Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Zároveň s léčbou přípravkem Deferiprone Lipomed nepoužívejte antacida (látky snižující kyselost žaludeční šťávy) na bázi hliníku.

Prosím, dříve, než budete současně s přípravkem Deferiprone Lipomed užívat vitamin C, se poraďte s lékařem nebo lékárníkem.

Těhotenství a kojení

Při užívání přípravku Deferiprone Lipomed těhotnými ženami může dojít k poškození nenarozeného dítěte. Přípravek Deferiprone Lipomed se nesmí užívat během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Pokud jste těhotná nebo otěhotníte během léčby přípravkem Deferiprone Lipomed, okamžitě se poraďte se svým lékařem.

Pacientkám a pacientům se doporučuje, aby při pohlavním styku uplatňovali zvláštní opatření, pokud existuje možnost otěhotnění: Ženám v plodném věku se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby přípravkem Deferiprone Lipomed a po dobu 6 měsíců po poslední dávce. Mužům se doporučuje používat účinnou antikoncepci během léčby a po dobu 3 měsíců po poslední dávce. O těchto opatřeních se poraďte s lékařem.

Neužívejte přípravek Deferiprone Lipomed, jestliže kojíte. Nahlédněte, prosím, do karty pacienta, kterou naleznete v krabici.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Tento léčivý přípravek nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Deferiprone Lipomed obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se Deferiprone Lipomed užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Množství užívaného přípravku Deferiprone Lipomed závisí na tělesné hmotnosti. Obvyklá dávka je 25 mg/kg, 3krát denně, celková denní dávka je 75 mg/kg. Celková denní dávka nemá být vyšší než 100 mg/kg. První dávku si vezměte ráno. Druhou dávku si vezměte v poledne. Třetí dávku si vezměte večer. Deferiprone Lipomed je možno užívat s jídlem nebo mezi jídly; pokud ho však budete brát během jídla, možná si na jeho užívání budete snáze pamatovat.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Deferiprone Lipomed, než jste měl(a)

Nebyly hlášeny žádné případy akutního předávkování deferipronem. Pokud omylem užijete více než předepsanou dávku, obraťte se na svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) užít Deferiprone Lipomed

Deferiprone Lipomed bude mnohem účinnější, pokud nevynecháte žádnou dávku. Pokud jednu dávku vynecháte, vezměte si ji, jakmile si to uvědomíte, a další si vezměte v pravidelný plánovaný čas. Pokud vynecháte více než jednu dávku, neberte vynechané tablety, ale pokračujte podle normálního harmonogramu. Denní dávku neměňte bez předchozí konzultace s lékařem.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem přípravku Deferiprone Lipomed je velmi nízký počet bílých krvinek (neutrofilů). K tomuto stavu známému jako závažná neutropenie nebo agranulocytóza došlo u 1 až 2 ze 100 lidí, kteří užívali deferipron v klinických hodnoceních. Nízký počet bílých krvinek může být spojen se závažnou a potenciálně život ohrožující infekcí. Jakékoli příznaky infekce, např. horečku, bolest v hrdle nebo příznaky podobné chřipce, okamžitě nahláste svému lékaři.

Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- bolest břicha
- pocit na zvracení
- zvracení
- načervenalé/hnědé zbarvení moči

Jestliže u vás dojde k pocitu na zvracení nebo zvracení, může vám pomoci, když budete užívat Deferiprone Lipomed s jídlem. Změna barvy moči je velmi častým nežádoucím účinkem a není zdraví škodlivá.

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- nízký počet bílých krvinek (agranulocytóza a neutropenie)
- bolest hlavy
- průjem
- zvýšení hladiny jaterních enzymů
- únava
- zvýšení chuti k jídlu

Není známo (frekvenci nelze určit z dostupných údajů):

- alergické reakce, včetně kožní vyrážky nebo kopřivky

Případy bolesti a otoků kloubů byly v rozmezí od mírné bolesti jednoho nebo více kloubů až po závažnou invaliditu. Bolest ve většině případů vymizela, když pacienti pokračovali v užívání deferipronu.

Další nežádoucí účinky u dětí

Po uvedení deferipronu na trh byly u dětí, kterým byly po dobu několika let dobrovolně podávány dávky převyšující dvojnásobek maximální doporučené dávky 100 mg/kg/den, hlášeny neurologické poruchy (např. třes, poruchy chůze, dvojité vidění, bezděčné svalové kontrakce, problémy s koordinací pohybu) a byly pozorovány také u dětí se standardními dávkami deferipronu. Po vysazení deferipronu došlo k vymizení těchto příznaků.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Deferiprone Lipomed uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Deferiprone Lipomed obsahuje

Léčivou látkou je deferipronum. Jedna potahovaná tableta obsahuje deferipronum 500 mg.

Dalšími složkami jsou:

Jádro tablety: hypromelosa, sodná sůl kroskamelosy (viz bod 2 „Deferiprone Lipomed obsahuje sodík“), koloidní bezvodý oxid křemičitý, mikrokrytalická celulóza, magnesium-stearát.

Potahová vrstva: hypromelosa, makrogol 6 000, oxid titaničitý.

Jak Deferiprone Lipomed vypadá a co obsahuje toto balení

Potahované tablety přípravku Deferiprone Lipomed 500 mg jsou bílé až téměř bílé oválné potahované tablety s lesklým povrchem. Na tabletě je vyznačena půlicí rýha a lze rozdělit na stejné dávky. Deferiprone Lipomed je balen do blistrů. Jedno balení obsahuje 100 potahovaných tablet.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Německo
Tel.: +49 7621 1693 472
Fax: +49 7621 1693 474
E-mail: lipomed@lipomed.com

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.