

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferiprone Lipomed 500 mg tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg deferypronu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane

Białe lub prawie białe owalne, powlekane tabletki o błyszczącej powierzchni. Tabletki mają wymiary 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm i linia podziału. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Monoterapię lekiem Deferiprone Lipomed stosuje się w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującymi jest niewystarczające lub istnieją ku niemu przeciwwskazania.

Produkt leczniczy Deferiprone Lipomed łącznie z innym środkiem chelatującym (patrz punkt 4.4) stosuje się u pacjentów z talasemią typu major, u których monoterapia innym środkiem chelatującym żelazo jest nieskuteczna lub gdy zapobieganie zagrażającym życiu skutkom przeładowania żelazem (głównie przeładowania mięśnia sercowego) lub ich leczenie uzasadnia szybką lub intensywną korektę (patrz punkt 4.2).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Podawanie deferypronu powinno być rozpoczęte i kontynuowane przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z talasemią.

Dawkowanie

Deferypron zazwyczaj podaje się po 25 mg/kg masy ciała, doustnie, trzy razy na dobę, łącznie 75 mg/kg masy ciała na dobę. Dawkę na kilogram masy ciała oblicza się z dokładnością do 250 mg (z dokładnością odnoszącą się do zawartości deferypronu w połowie tabletki). Tabele przedstawione poniżej zawierają zalecane dawki dla masy ciała co 10 kilogramów.

Aby uzyskać dawkę około 75 mg/kg mc./dobę należy użyć liczby tabletek podanej w tabelach na masę ciała pacjenta. Zestawiono przykładowe wartości dla masy ciała co 10 kg.

Tabela dawkowania tabletek powlekanych Deferiprone Lipomed 500 mg

Masa ciała (kg)	Łączna dawka dobową (mg)	Dawka (mg, trzy razy/dobę)	Liczba tabletek (trzy razy/dobę)
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

Nie zaleca się, by całkowita dobową dawką przekraczała 100 mg/kg masy ciała z uwagi na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia niepożądanych reakcji (patrz punkt 4.4, 4.8 i 4.9).

Dostosowywanie dawki

Na skutki działania produktu Deferiprone Lipomed, polegające na zmniejszaniu zasobów żelaza w ustroju, bezpośredni wpływ wywiera wielkość dawki i stopień przeładowania żelazem. Po rozpoczęciu leczenia produktem Deferiprone Lipomed, co dwa lub trzy miesiące zaleca się badanie stężenia ferrytyny lub innych wskaźników zasobów żelaza, w celu długookresowej oceny skuteczności leczenia za pomocą chelatowania w utrzymywaniu właściwych zasobów żelaza. Dawkowanie należy dostosować w zależności od odpowiedzi indywidualnego pacjenta i zamierzonego celu leczenia (utrzymanie lub zmniejszenie zasobów żelaza w ustroju). Należy rozważyć przerwanie leczenia deferypronom w przypadku, gdy stężenie ferrytyny osiągnie wartości poniżej 500 µg/l.

Dostosowanie dawki podczas użycia z innymi środkami chelatującymi żelazo

W przypadku pacjentów, u których monoterapia jest niewystarczająca, produkt leczniczy Deferiprone Lipomed może być stosowany w skojarzeniu z deferoksamina, w standardowej dawce (75 mg/kg mc./dobę), jednak nie więcej niż 100 mg/kg/dobę.

W przypadku niewydolności serca spowodowanej zwiększoną zawartością żelaza, do leczenia deferoksamina należy dodać Deferiprone Lipomed w dawce 75 do 100 mg/kg mc./dobę. Należy zapoznać się z materiałami informacyjnymi o produkcie leczniczym dla deferoksaminy.

Nie zaleca się równoczesnego stosowania środków chelatujących żelazo u pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy osiągnie wartość poniżej 500 µg/l, ze względu na ryzyko nadmiernego usuwania żelaza z organizmu (patrz punkt 4.4).

Szczególne grupy pacjentów

Niewydolność nerek

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną, umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek (patrz punkt 5.2). Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Deferiprone Lipomed u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie są znane.

Niewydolność wątroby

Dostosowanie dawki nie jest konieczne u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka produktu leczniczego Deferiprone Lipomed u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie są znane.

Dzieci i młodzież

Dane na temat stosowania deferypronu u dzieci w wieku od 6 do 10 lat są ograniczone. Brak jest danych na temat stosowania deferypronu u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Występowanie nawracających epizodów neutropenii w przeszłości.
- Przebyta agranulocytoza.
- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Karmienie piersią (patrz punkt 4.6).
- Z powodu nieznanego mechanizmu powstawania neutropenii wywołanej deferypronem, pacjentom nie wolno przyjmować innych środków leczniczych, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Neutropenia i agranulocytoza

Wykazano, że deferypron powoduje neutropenię, w tym agranulocytozę (patrz punkt 4.8: „Opis wybranych działań niepożądanych”). Przez pierwszy rok leczenia u pacjenta należy co tydzień oznaczać bezwzględną liczbę granulocytów obojętnochłonnych (BLN). W przypadku pacjentów, u których podawanie deferypronu nie było w ciągu pierwszego roku leczenia przerywane z powodu spadku liczby granulocytów obojętnochłonnych, po roku leczenia deferypronem częstość oznaczania BLN można zmniejszyć do częstości przetoczeń krwi (co 2-4 tygodnie).

Zmianę z cotygodniowego monitorowania BLN na monitorowanie w czasie wizyt przetoczenia krwi po 12 miesiącach terapii deferypronem należy rozpatrywać indywidualnie dla każdego pacjenta, zgodnie z oceną lekarza dotyczącą zrozumienia przez pacjenta wymaganych w trakcie leczenia środków mających na celu minimalizację ryzyka (patrz punkt 4.4 poniżej).

W badaniach klinicznych cotygodniowe oznaczanie było skuteczne w rozpoznawaniu przypadków neutropenii i agranulocytozy. Agranulocytoza i neutropenia zazwyczaj ustępują po odstawieniu deferypronu, jednak odnotowano śmiertelne przypadki agranulocytozy. Jeśli w czasie przyjmowania deferypronu u pacjenta wystąpi infekcja, leczenie należy natychmiast przerwać i niezwłocznie oznaczyć BNL, a następnie zwiększyć częstość oznaczania liczby granulocytów obojętnochłonnych.

Pacjenci powinni być świadomi, że w razie wystąpienia wszelkich objawów świadczących o infekcji (takich jak gorączka, ból gardła i objawy grypopodobne) powinni natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym. W przypadku wystąpienia u pacjenta infekcji należy natychmiast przerwać stosowanie deferypronu.

Sugerowane postępowanie w przypadkach neutropenii opisano poniżej. Zaleca się przygotowanie takiego protokołu postępowania przed rozpoczęciem leczenia jakiegokolwiek pacjenta deferypronem.

Nie należy podawać deferypronu, jeśli u pacjenta występuje neutropenia. Ryzyko wystąpienia agranulocytozy i neutropenii jest większe, jeśli wyjściowa BLN jest niższa od $1,5 \times 10^9/l$.

W przypadku zdarzeń związanych z neutropenią ($BLN < 1,5 \times 10^9/l$ i $> 0,5 \times 10^9/l$)

Należy poinstruować pacjenta o natychmiastowym zaprzestaniu stosowania deferypronu i wszystkich produktów medycznych, które mogą potencjalnie powodować neutropenię. Należy zalecić, by pacjent ograniczył kontakty z innymi osobami, w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia możliwej infekcji. Natychmiast po zdiagnozowaniu zdarzenia należy wykonać badanie liczby wszystkich krwinek (ang. CBC), skorygowanej liczby krwinek białych (ang. WBC), liczby neutrofili oraz liczby płytek krwi, po czym powtarzać je codziennie. Zaleca się, aby po przywróceniu właściwej liczby neutrofili, co tydzień, przez kolejne trzy tygodnie wykonywać badanie liczby wszystkich krwinek, skorygowanej liczby krwinek białych oraz liczby neutrofili i płytek krwi, w celu upewnienia się, że pacjent powrócił do zdrowia. W przypadku wystąpienia równoległe z neutropenią jakichkolwiek objawów infekcji, należy wykonać odpowiednie badania bakteriologiczne i diagnostyczne oraz rozpocząć odpowiednie leczenie antybiotykami.

W przypadku agranulocytozy ($BLN < 0,5 \times 10^9/l$)

Należy postępować zgodnie z zaleceniami podanymi powyżej i wprowadzić odpowiednie leki, jak czynniki wzrostu granulocytów, już od tego samego dnia, w którym przypadek został rozpoznany. Leki te należy podawać codziennie, do czasu aż liczba neutrofili powróci do normy. Należy zapewnić izolację pacjenta, aby ochronić go przed infekcjami, a jeśli są wskazania kliniczne – skierować pacjenta do szpitala.

Dostępne dane dotyczące ponownego zastosowania deferypronu są ograniczone. Nie zaleca się ponownego zastosowania deferypronu u pacjentów, u których w przeszłości po podaniu deferypronu wystąpiła neutropenia. U pacjentów z agranulocytozą ponowne zastosowanie deferypronu jest przeciwwskazane.

Właściwości rakotwórcze/mutagenność

W świetle wyników badań genotoksyczności w czasie prób przedklinicznych, nie można wykluczyć potencjalnej rakotwórczości deferypronu (patrz punkt 5.3).

Stężenie Zn^{2+} w osoczu

Zaleca się monitorowanie stężenia jonów Zn^{2+} w osoczu krwi oraz suplementację w przypadku wystąpienia niedoborów.

Pacjenci zakażeni HIV i inni pacjenci z zaburzeniami odporności

Brak jest dostępnych danych na temat stosowania deferypronu u pacjentów zakażonych HIV lub innych ze zmniejszoną odpornością. Ponieważ stosowanie deferypronu może wywołać neutropenię i agranulocytozę, nie należy podawać deferypronu u pacjentów z zaburzeniami odporności, jeśli potencjalne korzyści nie przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami.

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby i zwłóknienie wątroby

Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania deferypronu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężką niewydolnością wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować szczególną ostrożność. W tych grupach pacjentów należy monitorować czynność nerek i wątroby przez cały okres leczenia deferypronom. Jeśli w surowicy krwi utrzymuje się zwiększone stężenie aminotransferazy alaninowej (AlAT), należy rozważyć odstawienie deferypronu.

U pacjentów z talasemią występuje związek pomiędzy występowaniem zwłóknienia wątroby i (lub) zapalenia wątroby typu C. Należy zachować szczególną ostrożność w celu zapewnienia optymalnego chelatowania żelaza u pacjentów z zapaleniem wątroby typu C. U takich pacjentów zalecane jest histologiczne monitorowanie wątroby.

Zmiana barwy moczu

Należy poinformować pacjenta, że jego mocz może wykazywać czerwonobrazowe zabarwienie z powodu, że kompleks żelazo-deferypron jest wydalany w moczu.

Zaburzenia neurologiczne

Zaburzenia neurologiczne obserwowano u dzieci leczonych przez szereg lat dawkami 2,5-krotnie wyższymi od maksymalnej dawki zalecanej, ale obserwowano je również przy standardowych dawkach deferypronu. Przypomina się lekarzom przepisującym lek, że stosowanie dawek wyższych niż 100 mg/kg mc./dobę nie jest zalecane. W razie zaobserwowania zaburzeń neurologicznych leczenie deferypronem należy przerwać (patrz punkt 4.8 i 4.9).

Stosowanie w skojarzeniu z innymi środkami chelatującymi żelazo

Zastosowanie leczenia skojarzonego należy rozpatrywać indywidualnie. Należy przeprowadzać okresowe oceny odpowiedzi na leczenie, a wszelkie przypadki wystąpienia zdarzeń niepożądanych uważnie monitorować. Podczas stosowania deferypronu w skojarzeniu z deferoksamina zgłaszano przypadki śmiertelne i zagrażające życiu (spowodowane agranulocytozą). Nie zaleca się leczenia w skojarzeniu z deferoksamina w przypadku, gdy wystarcza monoterapia którymkolwiek z tych środków chelatujących, lub gdy stężenie ferrytyny osiągnie wartość poniżej 500 µg/l. Dane dotyczące leczenia deferypronem w skojarzeniu z deferazyroksem są ograniczone, dlatego rozważając zastosowanie takiego połączenia należy zachować ostrożność.

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Z powodu nieznanymi mechanizmów powstawania neutropenii wywołanej deferypronem, pacjentom nie wolno przyjmować innych środków leczniczych, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt 4.3).

Ponieważ deferypron wiąże kationy metali, możliwe są interakcje między deferypronem a produktami leczniczymi zawierającymi trójwartościowe kationy metali, takimi jak środki zobojętniające soki żołądkowe zawierające glin. Dlatego, nie zaleca się równoczesnego podawania deferypronu i związków glinu zobojętniających sok żołądkowy.

Bezpieczeństwo równoczesnego stosowania deferypronu i witaminy C nie było poddane formalnym badaniom. Biorąc pod uwagę zgłaszane przypadki niepożądanych interakcji, które wystąpiły po jednoczesnym podaniu deferoksaminy i witaminy C, należy zachować ostrożność stosując jednocześnie te leki.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Ze względu na prawdopodobieństwo wystąpienia działania genotoksycznego po podaniu deferypronu (patrz punkt 5.3) zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczną metodę antykoncepcji i unikały zajścia w ciążę w trakcie leczenia produktem leczniczym Deferiprone Lipomed i przez 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Zaleca się, aby mężczyźni stosowali skuteczną metodę antykoncepcji i nie płodzili dzieci w trakcie otrzymywania produktu leczniczego Deferiprone Lipomed i przez 3 miesiące po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Brak jest wystarczających danych dotyczących stosowania deferypronu u kobiet w ciąży. W badaniach wykonanych na zwierzętach obserwowano, że deferypron wykazuje niekorzystny wpływ na rozrodczość (patrz punkt 5.3). Brak danych dotyczących ryzyka wystąpienia zaburzeń rozrodczości u ludzi.

Kobietom w okresie ciąży należy bezwzględnie zalecić natychmiastowe odstawienie deferypronu (patrz punkt 4.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy deferypron przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono przedporodowych i poporodowych badań rozrodczości u zwierząt. Deferypron nie może być stosowany przez kobiety karmiące piersią. Jeśli leczenie jest konieczne, karmienie piersią należy przerwać (patrz punkt 4.3).

Płodność

U zwierząt nie stwierdzono wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w czasie stosowania deferypronu w badaniach klinicznych były nudności, wymioty, bóle brzucha i przebarwienie moczu, które odnotowano u ponad 10% pacjentów. Najcięższym działaniem niepożądanym odnotowanym w badaniach klinicznych z zastosowaniem deferypronu była agranulocytoza, określana jako bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosząca poniżej $0,5 \times 10^9/l$, która wystąpiła u około 1% pacjentów. Lżejsze przypadki neutropenii stwierdzano u około 5% pacjentów.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów w następujących grupach częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono w kolejności zmniejszającego się stopnia ciężkości.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Agranulocytoza Neutropenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zwiększone łaknienie	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	Wymioty Nudności Bóle brzucha	Biegunka	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			Wysypka Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Bóle stawów	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Chromaturia		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Uczucie zmęczenia	
Badania diagnostyczne		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	

Opis wybranych działań niepożądanych

Najpoważniejszym działaniem niepożądanym zgłaszanym w czasie badań klinicznych deferypronu była agranulocytoza (neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$) z zachorowalnością 1,1% (0,6 przypadku na 100 pacjento-lat terapii) (patrz punkt 4.4). Dane z połączonej analizy badań klinicznych z udziałem pacjentów z ogólnoustrojowym przeładowaniem żelazem wskazują, że w 63% przypadków agranulocytoza wystąpiła w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia, w 74% – w ciągu pierwszego roku, a w 26% przypadków po roku terapii. Mediana czasu do wystąpienia pierwszego epizodu agranulocytozy w badaniach klinicznych wynosiła 190 dni (zakres od 22 dni do 17,6 roku), a mediana czasu trwania – 10 dni. Reakcje śmiertelne odnotowano w 8,3% zgłoszonych przypadków agranulocytozy obserwowanych podczas badań klinicznych i monitorowania produktu po wprowadzeniu do obrotu.

Obserwowana zachorowalność na mniej ciężką postać neutropenii (neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$) wynosiła 4,9% (2,5 przypadku na 100 pacjento-lat). Współczynniki te należy rozpatrywać w kontekście zwiększonej zachorowalności na neutropenię u pacjentów z talasemią, szczególnie u tych z hipersplenizmem.

U niektórych pacjentów występowała biegunka, na ogół łagodna i przemijająca. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego występują częściej w początkowym okresie stosowania deferypronu. U większości pacjentów przemijają po kilku tygodniach leczenia, bez konieczności przerywania stosowania leku. U niektórych pacjentów może być korzystne zmniejszenie dawki deferypronu, a następnie ponowne zwiększenie jej do dawki uprzednio podawanej. U pacjentów stosujących deferypron występowały przypadki artropatii, od łagodnego bólu w jednym lub kilku stawach do ostrego zapalenia stawów z wysiękami i znaczną niewydolnością ruchową. Łagodna artropatia na ogół przemija samoistnie mimo kontynuowania leczenia deferypronom.

U niektórych pacjentów przyjmujących deferypron stwierdzano zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w surowicy. U większości tych pacjentów zwiększenie to było bezobjawowe i przemijające i powróciło do wartości wyjściowej bez przerywania stosowania deferypronu lub zmniejszania jego dawki (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów wystąpiło nasilenie objawów zwłóknienia wątroby wynikające ze zwiększenia zawartości żelaza lub występowania zapalenia wątroby typu C.

U niektórych pacjentów stosujących deferypron wystąpiło zmniejszenie stężenia jonów cynku w osoczu krwi. Stężenie powróciło do normy po doustnym podaniu preparatów cynku.

U dzieci, którym z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę 2,5-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę, obserwowano zaburzenia neurologiczne (takie jak objawy mózdkowe, podwójne widzenie, oczopląs poziomy, spowolnienie psychoruchowe, hipotonia w zakresie ruchów ręki i osiowa). Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u dzieci leczonych deferypronom w standardowej dawce opisywano epizody hipotonii, chwiejności, niemożności chodzenia oraz hipertonii z niemożnością poruszania kończynami. Zaburzenia neurologiczne stopniowo ustępowały po przerwaniu podawania deferypronu (patrz punkt 4.4 i 4.9).

Profil bezpieczeństwa leczenia skojarzonego (deferypronom i deferoksamina) obserwowany podczas badań klinicznych, wynikający z doświadczenia po wprowadzeniu do obrotu oraz opublikowany w piśmiennictwie, odpowiadał profilowi bezpieczeństwa monoterapii.

Dane ze zbiorczych baz danych dotyczących bezpieczeństwa, zebranych podczas badań klinicznych (1 343 pacjentolat ekspozycji (ang. *patient-years of exposure*) na monoterapię deferypronom i 244 pacjentolat ekspozycji na deferypron i deferoksamina), wykazały istotnie statystycznie ($p < 0,05$) różnice w częstości występowania działań niepożądanych w oparciu o klasyfikację układów i narządów dla „zaburzeń serca”, „zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej” oraz „zaburzeń nerek i dróg moczowych”. Częstość występowania „zaburzeń mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej” oraz „zaburzeń nerek i dróg moczowych” była niższa podczas leczenia skojarzonego niż w przypadku monoterapii, podczas gdy częstość występowania „zaburzenia serca” była wyższa podczas leczenia skojarzonego niż w przypadku monoterapii. Wyższa liczba zgłoszonych przypadków „zaburzeń serca” podczas leczenia skojarzonego w porównaniu z monoterapią mogła być spowodowana wyższą częstością występowania istniejących już wcześniej zaburzeń serca u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone. Uzasadnione jest uważne monitorowanie zdarzeń sercowych u pacjentów otrzymujących leczenie skojarzone (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Częstość występowania działań niepożądanych, do jakich doszło u 18 dzieci i 97 dorosłych leczonych terapią skojarzoną, nie różniła się w znaczący sposób pomiędzy tymi dwoma grupami wiekowymi, z wyjątkiem częstości występowania artropatii (11,1% u dzieci w porównaniu z jej brakiem u dorosłych, $p = 0,02$). Ocena częstości występowania na 100 pacjentolat ekspozycji, wykazała że jedynie częstość występowania biegunki była znacząco wyższa u dzieci (11,1) niż u dorosłych (2,0, $p = 0,01$).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane <za pośrednictwem> <poprzez> krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Nie stwierdzono przypadków ostrego przedawkowania. Jednak u dzieci, u których z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę 2,5-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę, obserwowano zaburzenia neurologiczne (takie jak objawy mózdkowe, podwójne widzenie, oczopląs poziomy, spowolnienie psychoruchowe, hipotonia w zakresie ruchów ręki i osiowa). Zaburzenia neurologiczne stopniowo ustępowały po przerwaniu podawania deferypronu.

W przypadku przedawkowania wymagana jest ścisła kontrola kliniczna.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: wszystkie pozostałe produkty lecznicze, środki chelatujące żelazo, kod ATC: V03AC02

Mechanizm działania

Substancją czynną jest deferypron (3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyn-4-on), ligand dwudonorowy, który łączy jony żelaza w stosunku molowym 3: 1.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach klinicznych wykazano, że u pacjentów z talasemią i wymagających transfuzji, deferypron stosowany w dawce 25 mg/kg mc. trzy razy na dobę skutecznie wspomaga wydalenie jonów żelaza i może zapobiegać postępującej kumulacji żelaza, co udowodniono badając stężenie ferrytyny w surowicy krwi. Pochodzące z opublikowanej literatury dane dotyczące badań równowagi zawartości żelaza u pacjentów z talasemią typu major wykazują, że równoczesne stosowanie deferypronu z deferoksamina (równoczesne podawanie obu środków chelatujących tego samego dnia, równocześnie lub kolejno, np. deferypronu w ciągu dnia, a deferoksaminy w ciągu nocy), w większym stopniu pobudza wydalenie żelaza niż w przypadku stosowania wyłącznie jednego z tych dwóch produktów leczniczych. Dawki deferypronu w tych badaniach wynosiły od 50 do 100 mg/kg mc./dobę, a dawki deferoksaminy od 40 do 60 mg/kg mc./dobę. Stosowanie środków chelatujących nie chroni pacjenta przed uszkodzeniami organów wewnętrznych spowodowanych zwiększoną zawartością żelaza.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W badaniach LA16-0102, LA-01 i LA08- 9701 porównywano skuteczność deferypronu i deferoksaminy w utrzymywaniu właściwego stężenia ferrytyny w surowicy u pacjentów z talasemią zależną od transfuzji. Deferypron i deferoksamina były równie skuteczne w stabilizowaniu lub zmniejszaniu zasobów żelaza w ustroju, pomimo stałego dostarczania żelaza w trakcie transfuzji u tych pacjentów (w analizie regresji, $p > 0,05$, brak różnicy w odsetku pacjentów z ujemną tendencją odnośnie stężenia ferrytyny w surowicy pomiędzy obiema leczonymi grupami).

Zastosowano również obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) T2* w celu ilościowego oznaczenia zasobów żelaza w mięśniu sercowym. Przeładowanie żelazem powodowało zależny od stężenia zanik sygnału MRI T2*, zatem zwiększenie zasobów żelaza w mięśniu sercowym powoduje zmniejszenie wartości MRI T2* w mięśniu sercowym. Wartości MRI T2* w mięśniu sercowym mniejsze niż 20 ms charakteryzują przeładowanie serca żelazem. Zwiększenie MRI T2* w trakcie leczenia wskazuje, że żelazo jest usuwane z serca. Wykazano dodatnią korelację pomiędzy wartościami MRI T2* i czynnością serca (określaną poprzez pomiar frakcji wyrzutowej lewej komory [LVEF]).

Badanie L16-0102 porównywało skuteczność deferypronu i deferoksaminy w zmniejszaniu przeładowania serca żelazem i poprawie czynności serca (określanej pomiarem LVEF) u pacjentów z talasemią zależną od transfuzji. Sześćdziesięciu jeden pacjentów z przeładowaniem żelaza w sercu, leczonych uprzednio deferoksaminą, przydzielono losowo do grupy kontynuującej przyjmowanie deferoksaminy (średnia dawka 43 mg/kg/dobę; N=31) lub do grupy, w której leczenie zamieniono na deferypron (średnia dawka 92 mg/kg/dobę; N=29). W ciągu 12 miesięcy trwania badania deferypron wykazał wyższość w stosunku do deferoksaminy odnośnie zmniejszania przeładowania serca żelazem. U pacjentów leczonych deferypronem obserwowano poprawę wyniku T2* w sercu o ponad 3 ms, w porównaniu do pacjentów leczonych deferoksaminą, u których odnotowano zmianę wynoszącą około 1 ms. W tym samym czasie wartość LVEF zwiększyła się w porównaniu z wartościami wyjściowymi o $3,07 \pm 3,58$ jednostki bezwzględne (%) w grupie otrzymującej deferypron i o $0,32 \pm 3,38$ (%) jednostki bezwzględne w grupie otrzymującej deferoksaminę (różnica pomiędzy grupami; $p=0,003$).

Badanie LA12-9907 porównywało przeżycie, częstość występowania choroby serca i rozwój choroby serca u 129 pacjentów z postacią major talasemii, leczonych co najmniej przez 4 lata deferypronem (N=54) lub deferoksaminą (N=75). Sercowe punkty końcowe oceniano za pomocą echokardiogramu, elektrokardiogramu, klasyfikacji *New York Heart Association* oraz przypadków śmierci z powodu choroby serca. Przy pierwszej ocenie nie wykazano istotnych różnic w odsetku pacjentów z zaburzeniami sercowymi (13% w przypadku deferypronu i 16% w przypadku deferoksaminy. U żadnego z pacjentów leczonych deferypronem, u których stwierdzono zaburzenia sercowe przy pierwszej ocenie, nie wystąpiło pogorszenie stanu serca, w porównaniu do 4 pacjentów leczonych deferoksaminą ($p=0,245$). Świeżo zdiagnozowane zaburzenia serca wystąpiły u 13 (20,6%) pacjentów leczonych deferoksaminą i u 2 (4,3%) pacjentów leczonych deferypronem, u których nie stwierdzano zaburzeń kardiologicznych w czasie pierwszej oceny. Ogólnie, w okresie od pierwszej oceny do ostatniej, u mniejszej liczby pacjentów leczonych deferypronem niż pacjentów leczonych deferoksaminą stwierdzono pogorszenie czynności serca (4% w porównaniu do 20%, $p=0,007$).

Dane w publikowanej literaturze są zgodne z wynikami badań przeprowadzonych, wskazując na rzadsze występowanie choroby serca i (lub) zwiększone przeżycie u pacjentów leczonych deferypronem niż u leczonych deferoksaminą.

Podczas randomizowanego badania klinicznego metodą podwójnie ślepej próby z kontrolą placebo oceniano wpływ jednoczesnego podawania deferypronu i deferoksaminy pacjentom z talasemią typu major leczonych wcześniej standardową monoterapią środkami chelatującymi z podawaną podskórną deferoksaminą, u których wystąpiło przeładowanie serca żelazem w stopniu łagodnym do umiarkowanego (wartości T2* w mięśniu sercowym od 8 do 20 ms). Po randomizacji 32 pacjentów otrzymywało deferoksaminę (34,9 mg/kg mc./dobę przez 5 dni/tydzień) oraz deferypron (75 mg/kg mc./dobę), a 33 pacjentów monoterapię deferoksaminą (43,4 mg/kg mc./dobę przez 5 dni/tydzień). Po roku badania u pacjentów leczonych równoległe środkami chelatującymi wystąpiło znacznie większe obniżenie stężenia ferrytyny w surowicy (spadek z $1\,574\ \mu\text{g/l}$ do $598\ \mu\text{g/l}$ przy leczeniu równoległym, w porównaniu ze spadkiem z $1\,379\ \mu\text{g/l}$ do $1\,146\ \mu\text{g/l}$ przy monoterapii deferoksaminą, $p < 0,001$), znacznie większe obniżenie przeładowania mięśnia sercowego żelazem, co oceniono na podstawie wzrostu wartości MRI T2* (wzrost z 11,7 ms do 17,7 ms przy leczeniu równoległym w porównaniu ze wzrostem z 12,4 ms do 15,7 ms przy monoterapii deferoksaminą, $p=0,02$) oraz znaczne większe obniżenie stężenia żelaza w wątrobie, co również oceniono na podstawie wzrostu wartości MRI T2* (wzrost z 4,9 ms do 10,7 ms przy leczeniu równoległym w porównaniu ze wzrostem z 4,2 ms do 5,0 ms przy monoterapii deferoksaminą, $p < 0,001$).

Badanie LA37-1111 przeprowadzono celem oceny wpływu doustnego podania jednej dawki terapeutycznej (33 mg/kg mc.) i ponadterapeutycznej (50 mg/kg mc.) deferypronu na długość odstępu QT w zapisie EKG u zdrowych uczestników badania. Maksymalna różnica między średnimi z modelu regresji (ang. *least square [LS]-means*) dla dawki terapeutycznej i placebo wynosiła 3,01 ms (95% jednostronnej górnej granicy przedziału ufności dla średniej (ang. upper confidence limit, UCL): 5,01 ms), a różnica pomiędzy średnimi z modelu regresji (*LS-means*) dla dawki ponadterapeutycznej i placebo wynosiła 5,23 ms (95% jednostronnej górnej granicy przedziału ufności dla średniej (UCL): 7,19 ms). Ustalono, że deferypron nie powodował istotnego wydłużenia odstępu QT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Deferypron jest szybko wchłaniany z górnych części przewodu pokarmowego. Po podaniu pojedynczej dawki deferypronu na czczo, jego maksymalne stężenie w surowicy krwi występuje po 45 – 60 minutach. Jeśli deferypron jest podany po posiłku, okres ten może ulec wydłużeniu do 2 godzin.

U pacjentów, którym podano deferypron w dawce 25 mg/kg mc. po posiłku, jego maksymalne stężenie w surowicy krwi było mniejsze (85 $\mu\text{mol/l}$) niż u pacjentów, którym podano tę samą dawkę deferypronu na czczo (126 $\mu\text{mol/l}$). Po podaniu deferypronu jednocześnie z posiłkiem, jego wchłanianie nie zmniejsza się.

Biotransformacja

Deferypron jest metabolizowany głównie poprzez sprzęganie do glukuronidu. Z powodu dezaktywacji grupy 3-hydroksylowej deferypronu, metabolit ten nie wykazuje zdolności wiązania jonów żelaza. Maksymalne stężenie glukuronidu w surowicy krwi występuje po upływie 2 do 3 godzin od podania.

Eliminacja

Deferypron jest wydalany u ludzi głównie przez nerki. Wykazano, że w ciągu pierwszych 24 godzin od podania, w moczu jest wydalane od 75% do 90% przyjętej dawki w postaci wolnego deferypronu, metabolitu - glukuronidu oraz kompleksu żelazo-deferypron. Opisywano zmienne ilości deferypronu wydalanego z kałem. U większości pacjentów okres półtrwania deferypronu wynosi od 2 do 3 godzin.

Niewydolność nerek

Przeprowadzono nierandomizowane badanie otwarte w grupach równoległych w celu oceny wpływu zaburzeń czynności nerek na bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę deferypronu w pojedynczej doustnej dawce 33 mg/kg. Uczestników badania podzielono na cztery grupy na podstawie szacowanego wskaźnika filtracji kłębuszkowej (eGFR): zdrowi ochotnicy (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), pacjenci z łagodną niewydolnością nerek (60-89 ml/min/1,73 m²), pacjenci z umiarkowaną niewydolnością nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) oraz pacjenci z ciężką niewydolnością nerek (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Ogólnoustrojowe narażenie na działanie deferypronu i jego metabolitu 3-O-glukuronidu deferypronu zostało ocenione za pomocą parametrów farmakokinetycznych maksymalne stężenie (C_{max}) oraz pole powierzchni pod krzywą (AUC).

Niezależnie od stopnia niewydolności nerek, większość przyjętej dawki deferypronu wydalana była z moczem w postaci 3-O-glukuronidu deferypronu w ciągu pierwszej doby. Nie stwierdzono istotnego wpływu niewydolności nerek przy ogólnoustrojowym narażeniu na działanie deferypronu. Ogólnoustrojowe narażenie na działanie nieaktywnego 3-O-glukuronidu zwiększało się wraz ze spadkiem eGFR. W oparciu o wyniki tego badania zmiana schematu dawki deferypronu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie jest wymagana. Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka deferypronu u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie są znane.

Niewydolność wątroby

Przeprowadzono nierandomizowane badanie otwarte w grupach równoległych w celu oceny wpływu zaburzeń czynności wątroby na bezpieczeństwo, tolerancję i farmakokinetykę deferypronu w pojedynczej doustnej dawce 33 mg/kg. Uczestnicy badania zostali podzieleni na trzy grupy w oparciu o wynik klasyfikacji Child-Pugh: zdrowi ochotnicy, pacjenci z łagodną niewydolnością wątroby (klasa A: 5-6 punktów) oraz pacjenci z umiarkowaną niewydolnością wątroby (klasa B: 7-9 punktów). Ogólnoustrojowe narażenie na działanie deferypronu i jego metabolitu 3-O-glukuronidu deferypronu zostało ocenione za pomocą parametrów farmakokinetycznych C_{max} oraz AUC. Wartości AUC deferypronu nie różniły się między grupami leczenia, ale wartość C_{max} spadła o 20% u pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby w porównaniu do zdrowych ochotników. Wartość AUC 3-O-glukuronidu deferypronu spadła o 10%, a wartość C_{max} o 20% u osób z łagodną i umiarkowaną niewydolnością w porównaniu ze zdrowymi ochotnikami. U jednego pacjenta z umiarkowaną niewydolnością wątroby zaobserwowano ciężkie zdarzenie niepożądane w postaci ostrego uszkodzenia wątroby i nerek. W oparciu o wyniki tego badania zmiana schematu dawki deferypronu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie jest wymagana.

Nie oceniano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby na farmakokinetykę deferypronu i 3-O-glukuronidu deferypronu. Bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka deferypronu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie są znane.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne prowadzono na różnych gatunkach zwierząt, w tym na myszach, szczurach, królikach, psach i małpach.

U badanych zwierząt, w tkankach których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, a które otrzymywały deferypron w dawkach 100 mg/kg mc./dobę i większych, najczęściej występującym objawem toksyczności było zahamowanie czynności szpiku kostnego oraz zmniejszenie skorygowanej liczby krwinek białych (WBC), liczby krwinek czerwonych (RBC) oraz liczby neutrofilii i (lub) płytek krwi we krwi obwodowej.

W tkankach zwierząt, u których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, po podaniu deferypronu w dawkach 100 mg/kg mc./dobę i większych, stwierdzono atrofię grasicy, jąder i tkanek układu limfatycznego oraz przerost nadnerczy.

Nie wykonano badań na zwierzętach dotyczących właściwości rakotwórczych deferypronu. Prawdopodobieństwo wystąpienia działania genotoksycznego po podaniu deferypronu oceniano w serii badań *in vitro* i *in vivo*. Nie wykazano bezpośrednich właściwości mutagennych deferypronu. W badanych układach, w których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, wykazano właściwości klastogenne deferypronu.

Wykonano badania na szczurach oraz królikach, w tkankach których nie występowała zwiększona zawartość żelaza, a które dotyczyły wpływu deferypronu na rozrodczość. Ciężarnym zwierzętom podawano deferypron w dawkach 25 mg/kg mc./dobę i większych. Wykazano działanie teratogenne i embriotoksyczne deferypronu. Doustne podawanie deferypronu samcom i samicom szczura w dawkach do 75 mg/kg dwa razy na dobę, przez 28 dni (samce) lub 2 tygodnie (samice) przed kojarzeniem oraz do terminacji (samce) lub przez wczesny okres ciąży (samice), nie wpływało na płodność i wczesny rozwój zarodka. Przy wszystkich poziomach dawkowania wpływ na cykl rujowy samic prowadził do opóźnienia czasu koniecznego do potwierdzonego pokrycia.

Nie wykonano przedporodowych i poporodowych badań dotyczących rozrodczości na zwierzętach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Hypromeloza
Kroskarmeloza sodowa
Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Magnezu stearynian

Otoczka

Hypromeloza
Makrogol 6 000
Tytanu dwutlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry aluminiowe/PVC-PVDC w pudełkach tekturowych
100 tabletek powlekanych

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Niemcy
Nr tel.: +49 7621 1693 472
Nr faksu: +49 7621 1693 474
E-mail: lipomed@lipomed.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1310/001

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 września 2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
NIEMCY

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych wyszczególnione w planie RMP przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na obrót i wszelkimi jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy złożyć:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpływać na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.
- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Podmiot odpowiedzialny zapewni, by w każdym państwie członkowskim, w którym produkt Deferiprone Lipomed jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pacjenci/opiekunowie mający stosować produkt Deferiprone Lipomed otrzymali kartę pacjenta, jako część opakowania zewnętrznego.

Karta pacjenta zawiera następujące główne informacje (pełny tekst zawarto w aneksie IIIA pozwolenia na dopuszczenie do obrotu):

- zwiększające świadomość pacjenta na temat znaczenia regularnego monitorowania liczby neutrofili podczas leczenia produktem Deferiprone Lipomed;

- zwiększające świadomość pacjenta na temat znaczenia jakichkolwiek objawów zakażenia podczas stosowania produktu Deferiprone Lipomed;
- ostrzegające kobiety w wieku rozrodczym przed zajściem w ciążę, ponieważ deferypron może mieć bardzo szkodliwy wpływ na nienarodzone dziecko.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
ZEWNĘTRZNE PUDEŁKO TEKSTUROWE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferiprone Lipomed 500 mg tabletki powlekane
deferypron

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda tabletka powlekana zawiera 500 mg deferypronu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

100 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM I DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/18/1310/001

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Deferiprone Lipomed 500 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB
OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Deferiprone Lipomed 500 mg tabletki powlekane
deferypron

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Lipomed GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

4. NUMER SERII

Nr serii

5. INNE

KARTA PACJENTA

((Przednia okładka))

KARTA PACJENTA**Ważne środki bezpieczeństwa dla pacjentów przyjmujących lek Deferiprone Lipomed**

Lekarz zlecający: _____

Nr telefonu: _____

((Tylna okładka))

Ciąża, płodność, karmienie piersią

Nie należy przyjmować leku Deferiprone Lipomed w okresie ciąży, prób zajścia w ciążę lub podczas karmienia piersią. Lek Deferiprone Lipomed może poważnie zaszkodzić dziecku. Jeśli podczas leczenia lekiem Deferiprone Lipomed pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, powinna natychmiast skontaktować się z lekarzem i zasięgnąć jego porady.

Zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia lekiem Deferiprone Lipomed i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Zaleca się, aby mężczyźni stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Należy zasięgnąć porady lekarza, aby wybrać najlepszy sposób antykoncepcji.

((Wewnątrz 1))

Kontrolowanie liczby krwinek białych w czasie stosowania leku Deferiprone Lipomed

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo rozwinięcia się agranulocytozy (bardzo mała liczba krwinek białych) w czasie stosowania leku Deferiprone Lipomed, co może powodować ciężką infekcję. Pomimo, że agranulocytoza występuje jedynie u 1 do 2 na 100 pacjentów, ważna jest regularna kontrola krwi.

((Wewnątrz 2))

Należy pamiętać, by:

1. Przez pierwszy rok leczenia deferypronem należy co tydzień wykonywać badanie krwi, a w okresie późniejszym badanie to wykonywać zgodnie z zaleceniami lekarza.
2. W przypadku wystąpienia wszelkich objawów infekcji, takich jak gorączka, ból gardła lub objawy grypopodobne, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Konieczne będzie oznaczenie w ciągu 24 godzin liczby krwinek białych w celu wykrycia potencjalnej agranulocytozy.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Deferiprone Lipomed 500 mg tabletki powlekane deferypron

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.
- Kartę pacjenta można znaleźć w rozkładanym pudełku. Należy ją wypełnić i uważnie przeczytać oraz nosić przy sobie. Tę kartę należy dostarczyć lekarzowi w razie wystąpienia objawów infekcji, takich jak gorączka, ból gardła lub objawy grypopodobne.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Deferiprone Lipomed i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Deferiprone Lipomed
3. Jak przyjmować lek Deferiprone Lipomed
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Deferiprone Lipomed
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Deferiprone Lipomed i w jakim celu się go stosuje

Lek Deferiprone Lipomed zawiera deferypron jako substancję czynną. Lek Deferiprone Lipomed jest środkiem chelatującym żelazo, rodzajem leku usuwającego z organizmu nadmiar żelaza.

Lek Deferiprone Lipomed stosowany jest w celu leczenia nadmiaru żelaza spowodowanego częstymi przetoczeniami krwi u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującymi jest niewystarczające lub są ku niemu przeciwwskazania.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Deferiprone Lipomed

Kiedy nie przyjmować leku Deferiprone Lipomed

- jeśli pacjent ma uczulenie na deferypron lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości nawracające epizody neutropenii (małej liczby krwinek białych – leukocytów obojętnochłonnych);
- jeśli u pacjenta występowały w przeszłości epizody agranulocytozy (bardzo małej liczby krwinek białych – leukocytów obojętnochłonnych);
- jeśli pacjent przyjmuje leki, o których wiadomo, że mogą wywoływać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt „Inne leki a lek Deferiprone Lipomed”);
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Najcięższe działania niepożądane mogące wystąpić podczas przyjmowania leku Deferiprone Lipomed to bardzo mała liczba krwinek białych (leukocytów obojętnochłonnych). Stan ten, znany jako ciężka neutropenia lub agranulocytoza, wystąpił u 1 do 2 na 100 pacjentów przyjmujących lek Deferiprone Lipomed podczas badań klinicznych. Białe krwinki pomagają zwalczać infekcje, dlatego też u pacjentów z małą liczbą leukocytów obojętnochłonnych może znacznie wzrosnąć ryzyko wystąpienia ciężkiej i możliwie zagrażającej życiu infekcji. Aby monitorować pacjenta w celu wykrycia neutropenii, podczas leczenia lekiem Deferiprone Lipomed lekarz zaleci regularne, cotygodniowe wykonywanie badań krwi (dla sprawdzenia liczby krwinek białych). Bardzo ważne jest dotrzymywanie wszystkich terminów badań ustalonych przez lekarza. Prosimy zapoznać się z kartą pacjenta, znajdującą się w rozkładanym pudełku. W przypadku wystąpienia wszelkich objawów infekcji, takich jak gorączka, ból gardła lub objawy grypopodobne, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Konieczne będzie oznaczenie w ciągu 24 godzin liczby krwinek białych w celu wykrycia możliwej agranulocytozy.

W przypadku pacjentów zakażonych wirusem HIV lub pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby lub nerek lekarz może zalecić wykonanie dodatkowych badań.

Lekarz może zalecić wykonanie oznaczenia zawartości żelaza w organizmie. Ponadto może zalecić wykonanie biopsji wątroby.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Deferiprone Lipomed należy omówić to z lekarzem.

Lek Deferiprone Lipomed a inne leki

Nie należy przyjmować leków, o których wiadomo, że mogą wywołać neutropenię lub agranulocytozę (patrz punkt. „Kiedy nie zażywać leku Deferiprone Lipomed”). Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym tych, które wydawane są bez recepty.

Podczas przyjmowania leku Deferiprone Lipomed nie należy w tym samym czasie zażywać środków zobojętniających kwas żołądkowy zawierających związki glinu.

Przed przyjęciem witaminy C z lekiem Deferiprone Lipomed należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i karmienie piersią

Lek Deferiprone Lipomed stosowany przez kobiety w ciąży może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku. Nie stosować leku Deferiprone Lipomed w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub zajdzie w ciążę podczas leczenia lekiem Deferiprone Lipomed, należy natychmiast zasięgnąć porady lekarza.

Zaleca się, aby zarówno kobiety, jak i mężczyźni zachowywali szczególne środki ostrożności podczas aktywności seksualnej, jeśli istnieje jakakolwiek możliwość zajścia w ciążę: zaleca się, aby kobiety w wieku rozrodczym stosowały skuteczną antykoncepcję w czasie leczenia lekiem Deferiprone Lipomed i przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Zaleca się, aby mężczyźni stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki. Należy to omówić z lekarzem.

Nie należy zażywać leku Deferiprone Lipomed w okresie karmienia piersią. Proszę sprawdzić w karcie pacjenta znajdującą się w rozkładanym pudełku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ten lek nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Deferiprone Lipomed zawiera sól

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak przyjmować lek Deferiprone Lipomed

Ten lek należy zawsze zażywać zgodnie z zaleceniami lekarza. W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Dawka przyjmowanego leku zależy od masy ciała pacjenta. Zazwyczaj stosowana dawka leku Deferiprone Lipomed, to 25 mg/kg masy ciała 3 razy na dobę. Całkowita dawka dobową deferypronu wynosi 75 mg/kg mc. Nie stosuje się dawek większych niż 100 mg/kg mc. Pierwszą dawkę należy zażyć rano, drugą dawkę w środku dnia, a trzecią dawkę wieczorem. Lek Deferiprone Lipomed można przyjmować zarówno z jedzeniem jak i bez, jednak łatwiej jest pamiętać o przyjmowaniu, jeśli lek Deferiprone Lipomed przyjmuje się w czasie posiłków.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Deferiprone Lipomed

Nie stwierdzono przypadków ostrego przedawkowania deferypronu. W przypadku przyjęcia dawki wyższej niż przepisana należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie przyjęcia leku Deferiprone Lipomed:

Lek Deferiprone Lipomed będzie najbardziej skuteczny, jeśli nie zostanie pominięta żadna dawka. W przypadku pominięcia jednej dawki należy przyjąć ją tak szybko, jak to możliwe, a kolejne dawki przyjmować zgodnie z ustalonym harmonogramem. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. Należy kontynuować zażywanie leku według ustalonego z lekarzem harmonogramu. Nie należy zmieniać dawki leku bez uprzedniego uzgodnienia z lekarzem.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, niniejszy lek może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Najcięższym działaniem niepożądanym leku Deferiprone Lipomed jest bardzo mała liczba białych krwinek (neutrofili). Stan ten, zwany ciężką neutropenią lub agranulocytozą, wystąpił w badaniach klinicznych u 1 do 2 na 100 pacjentów stosujących lek Deferiprone Lipomed. Mała liczba białych krwinek może wiązać się z ciężkimi i możliwie zagrażającymi życiu zakażeniami. Należy bezzwłocznie zgłosić lekarzowi wszelkie objawy zakażenia, takie jak: gorączka, ból gardła, objawy grypopodobne.

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować u więcej niż 1 na 10 osób):

- bóle brzucha
- nudności
- wymioty
- czerwone/brązowe zabarwienie moczu

W przypadku wystąpienia nudności lub wymiotów, pomocne może być przyjmowanie leku Deferiprone Lipomed z pokarmem. Zabarwienie moczu jest bardzo częstym działaniem niepożądanym, nie jest jednak szkodliwe.

Częste działania niepożądane (mogą występować u najwyżej 1 na 10 osób):

- mała liczba białych krwinek (agranulocytoza i neutropenia)
- bóle głowy
- biegunka
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
- uczucie zmęczenia
- wzmożone łaknienie

Działania niepożądane o nieznanej częstości (niemożliwej do określenia na podstawie dostępnych danych):

- reakcje alergiczne, w tym wysypka skórna i pokrzywka

Przypadki bólu i obrzęku stawów, od łagodnego bólu w jednym lub kilku stawach do ciężkiej niesprawności ruchowej. W większości przypadków ból ustępował w miarę kontynuowania stosowania deferypronu.

Dodatkowe działania niepożądane u dzieci

Jak wynika z informacji zebranych po wprowadzeniu deferypronu do obrotu, u dzieci, którym z wyboru przepisywano przez kilka lat dawkę ponad 2-krotnie wyższą od maksymalnej dawki zalecanej 100 mg/kg mc./dobę opisywano zaburzenia neurologiczne (takie jak drgawki, zaburzenia chodu, podwójne widzenie, mimowolne kurcze mięśniowe, zaburzenia koordynacji ruchowej). Zaburzenia te obserwowano również u dzieci leczonych deferypronom w standardowej dawce. Objawy te ustąpiły po odstawieniu deferypronu.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Deferiprone Lipomed

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Leku nie należy stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku na blistrze po napisie: Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Deferiprone Lipomed

Substancją czynną jest deferypron. Każda tabletki powlekana zawiera 500 mg deferypronu.

Pozostałe składniki to:

rdzeń tabletki: hypromeloza, kroscarmeloza sodowa (patrz punkt 2 „Deferiprone Lipomed zawiera sól”), krzemionka koloidalna bezwodna, celuloza mikrokrystaliczna, magnezu stearynian;

otoczka: hypromeloza, makrogol 6 000, tytanu dwutlenek.

Jak wygląda lek Deferiprone Lipomed i co zawiera opakowanie

Tabletki powlekane Deferiprone Lipomed 500 mg są białe lub prawie białe, owalne, o błyszczącej powierzchni. Tabletki mają rowek ułatwiający dzielenie na połówki. Lek Deferiprone Lipomed pakowany jest w blistry. Jedno opakowanie zawiera 100 tabletek powlekanych.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Niemcy

Nr tel.: +49 7621 1693 472

Nr faksu: +49 7621 1693 474

E-mail: lipomed@lipomed.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.