

**PRÍLOHA I**  
**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

## **1. NÁZOV LIEKU**

Deferiprone Lipomed 500 mg, filmom obalené tablety

## **2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg deferiprónu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## **3. LIEKOVÁ FORMA**

Filmom obalená tableta.

Biela až sivobiela oválna filmom obalená tableta s lesklým povrchom. Tableta má rozmery 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm a deliacu ryhu. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikácie**

Monoterapia liekom Deferiprone Lipomed je indikovaná na liečbu preťaženia železom u pacientov s talasemia major, keď aktuálna chelačná liečba je kontraindikovaná alebo nedostatočná.

Deferiprone Lipomed v kombinácii s inou chelačnou látkou (pozri časť 4.4) je indikovaný u pacientov s talasemia major, keď monoterapia akoukoľvek chelačnou látkou viažucou železo nie je účinná alebo keď prevencia alebo liečba život ohrozujúcich dôsledkov preťaženia železom (hlavne preťaženie srdca) opodstatňuje rýchlu alebo intenzívnu nápravu (pozri časť 4.2).

### **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

Liečba deferiprónom sa má začať a udržiavať pod dozorom lekára, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s talasémiou.

#### Dávkovanie

Deferiprón sa obvykle podáva perorálne v dávke 25 mg/kg telesnej hmotnosti trikrát denne, v celkovej dennej dávke 75 mg/kg telesnej hmotnosti. Dávka na kilogram telesnej hmotnosti sa vypočítava na najbližšiu polovicu tabletky. Tabuľky nižšie uvádzajú odporúčané dávkovanie podľa telesnej hmotnosti v násobkoch 10 kg.

Na dosiahnutie dávky 75 mg/kg/deň použite počet tabliet odporúčaný v nasledujúcich tabuľkách podľa hmotnosti pacienta. Uvedené sú príklady telesnej hmotnosti v násobkoch 10 kg.

**Tabuľka dávkovania pre filmom obalené tablety Deferiprone Lipomed 500 mg**

| <b>Telesná hmotnosť<br/>(kg)</b> | <b>Celková denná dávka<br/>(mg)</b> | <b>Dávka<br/>(mg, tri krát/deň)</b> | <b>Počet tabliet<br/>(tri krát/deň)</b> |
|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------|
| 20                               | 1 500                               | 500                                 | 1,0                                     |
| 30                               | 2 250                               | 750                                 | 1,5                                     |
| 40                               | 3 000                               | 1 000                               | 2,0                                     |
| 50                               | 3 750                               | 1 250                               | 2,5                                     |
| 60                               | 4 500                               | 1 500                               | 3,0                                     |
| 70                               | 5 250                               | 1 750                               | 3,5                                     |
| 80                               | 6 000                               | 2 000                               | 4,0                                     |
| 90                               | 6 750                               | 2 250                               | 4,5                                     |

Celková denná dávka nad 100 mg/kg telesnej hmotnosti sa neodporúča kvôli možnému zvýšenému riziku nepriaznivých reakcií lieku (pozri časti 4.4, 4.8 a 4.9).

#### Prispôsobovanie dávkovania

Účinok lieku Deferiprone Lipomed na zníženie množstva železa v tele je priamo ovplyvnený dávkou a stupňom preťaženia železom. Po začatí liečby liekom Deferiprone Lipomed sa odporúča kontrolovať sérové koncentrácie feritínu alebo iné indikátory hromadenia železa v organizme každé dva až tri mesiace na dosiahnutie dlhodobej účinnosti chelačnej liečby v kontrole ukladania železa. Dávka sa musí prispôbiť individuálnej odozve pacienta a cieľom liečby (udržiavanie alebo zníženie zaťaženia tela železom). Ak hladina feritínu v sére klesne pod 500 µg/l, je potrebné uvažovať o prerušení liečby deferiprónom.

#### Prispôsobovanie dávkovania pri používaní s inými chelačnými látkami viažucimi železo

Pacientom, u ktorých monoterapia nie je dostatočná, možno použiť Deferiprone Lipomed s deferoxamínom v štandardnej dávke (75 mg/kg/deň), ale nie viac ako 100 mg/kg/deň.

V prípade zlyhania srdca spôsobeného železom má byť Deferiprone Lipomed pridaný k liečbe deferoxamínom, a to v množstve 75 – 100 mg/kg/deň. Treba si preštudovať informácie o deferoxamíne.

Súčasné používanie chelačných látok viažucich železo sa neodporúča u pacientov, ktorým hladina feritínu v sére klesne pod 500 µg/l. Je to kvôli riziku nadmerného odstránenia železa (pozri časť 4.4).

#### Osobitné populácie

##### *Porucha funkcie obličiek*

Prispôsobovanie dávkovania nie je potrebné u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcií obličiek (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a farmakokinetika lieku Deferiprone Lipomed u pacientov s chorobou obličiek v konečnom štádiu nie sú známe.

##### *Porucha funkcie pečene*

Prispôsobovanie dávkovania nie je potrebné u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a farmakokinetika lieku Deferiprone Lipomed u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú známe.

##### *Pediatrická populácia*

O používaní deferiprónu u detí vo veku 6 až 10 rokov existujú obmedzené údaje a žiadne údaje neexistujú o používaní deferiprónu u detí vo veku menej ako 6 rokov.

#### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

### 4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Anamnéza recidivujúcich epizód neutropénie.
- Anamnéza agranulocytózy.
- Tehotenstvo (pozri časť 4.6).
- Laktácia (pozri časť 4.6).
- Vzhľadom na neznámy mechanizmus, akým deferiprón vyvoláva neutropéniu, pacienti nesmú užívať lieky, u ktorých je známy vzťah k neutropénii, alebo ktoré môžu spôsobovať agranulocytózu (pozri časť 4.5).

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Neutropénia/Agranulocytóza

**Deferiprón môže spôsobiť neutropéniu, vrátane agranulocytózy (pozri časť 4.8 „Popis vybraných nežiaducich reakcií“). Absolútny počet neutrofilov (ANC) u pacientov má byť počas prvého roku liečby monitorovaný každý týždeň. Ak podávanie deferiprónu nebude počas prvého roku liečby kvôli nejakému zníženiu počtu neutrofilov prerušené, frekvencia monitorovania absolútneho počtu neutrofilov (ANC) môže byť po jednom roku liečby deferiprónom predĺžená na interval transfúzie krvi (každé 2 - 4 týždne) pacientov.**

Zmenu z týždennej frekvencie monitorovania absolútneho počtu neutrofilov (ANC) na frekvenciu monitorovania podľa návštev určených na transfúziu krvi po jednom roku liečby deferiprónom treba u pacientov zvažovať individuálne a podľa lekárskeho posúdenia toho, či pacient chápe opatrenia, ktoré počas liečby treba prijímať na minimalizovanie rizík (pozri časť 4.4 nižšie).

V klinických štúdiách bolo týždenné monitorovanie počtu neutrofilov dostatočne účinné na zachytenie prípadov neutropénie a agranulocytózy. Neutropénia a agranulocytóza sa zvyčajne po prerušení liečby deferiprónom upravujú, no boli už hlásené aj prípady úmrtia v dôsledku agranulocytózy. Ak sa u pacienta vyvinie počas liečby deferiprónom infekcia, liečba musí byť hneď prerušená a musí byť čo najskôr zistený aj absolútny počet neutrofilov (ANC). Počet neutrofilov má byť potom monitorovaný častejšie.

**Pacienti majú hlásiť svojmu lekárovi, ak sa u nich vyskytnú akékoľvek príznaky infekcie (ako sú napr. horúčka, bolesti hrdla a príznaky podobné chrípke). Ak pacient má infekciu, užívanie deferiprónu treba hneď prerušiť.**

Odporúčaná starostlivosť prípadov neutropénie je popísaná nižšie. Pred začatím liečby deferiprónom sa odporúča, aby bol tento protokol o postupe k dispozícii.

Liečba deferiprónom sa nemá začať, ak je pacient neutropenický. Riziko agranulocytózy a neutropénie je vyššie, ak je základný ANC menší než  $1,5 \times 10^9/l$ .

#### Prejavy neutropénie ( $ANC < 1,5 \times 10^9/l$ a $> 0,5 \times 10^9/l$ )

Poučte pacienta, aby ihneď prerušil liečbu deferiprónom a všetkými ďalšími liekmi, ktoré môžu spôsobovať neutropéniu. Pacientovi sa má odporučiť, aby obmedzil kontakt s ostatnými osobami a tým znížil riziko infekcie. Ihneď po diagnostikovaní takéhoto prípadu a potom denne je potrebné vyšetriť kompletný krvný obraz (CBC), počet bielych krviniek (WBC), korigovaný na prítomnosť retikulocytov, počet neutrofilov a počet krvných doštičiek. Odporúča sa po úprave neutropénie kontrolovať týždenne CBC, WBC, neutrofilov a krvných doštičiek ešte tri po sebe nasledujúce týždne, aby sme boli istí, že pacient sa vyliečil úplne. Ak sa súčasne s neutropéniou objaví nejaký príznak infekcie, je potrebné urobiť príslušné kultivácie a diagnostické vyšetrenia a nasadiť patričný terapeutický postup.

### Prejavy agranulocytózy (ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l)

Postupujte podľa vyššie uvedených usmernení a začnite adekvátnu liečbu ako granulocyty stimulujúci faktor, ktorú začíname v deň, keď bola porucha potvrdená. Pokračujeme denne až kým sa stav neupraví. Zabezpečte ochrannú izoláciu a ak je potrebné, pacienta hospitalizujte.

O opakovanej liečbe sú dostupné len obmedzené informácie. Z tohto dôvodu sa v prípade neutropénie opakovanie liečby neodporúča. V prípade agranulocytózy je opakovanie liečby kontraindikované.

### Karcinogenita/mutagenita

S ohľadom na výsledky genotoxicity sa karcinogénny potenciál deferiprónu nedá vylúčiť (pozri časť 5.3).

### Koncentrácia Zn<sup>2+</sup> v plazme

Odporúča sa monitorovanie koncentrácie plazmatického Zn<sup>2+</sup> a doplnenie v prípade nedostatku.

### HIV pozitívni alebo iní pacienti s oslabením imunitného systému

Nie sú dostupné údaje o užívaní deferiprónu u HIV pozitívnych pacientov a pacientov s oslabením imunitného systému. Vzhľadom na to, že deferiprón sa spája s neutropéniou a agranulocytózou, liečba imunokompromitovaných pacientov nemá byť začatá, pokiaľ potenciálny úžitok neprevýši potenciálne riziko.

### Porucha funkcie obličiek alebo pečene a fibróza pečene

O používaní deferiprónu u pacientov s chorobou obličiek v konečnom štádiu alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje (pozri časť 5.2). Treba venovať pozornosť pacientom s chorobou obličiek v konečnom štádiu alebo s ťažkou poruchou funkcie pečene. U takýchto skupín pacientov majú byť počas liečby deferiprónom kontrolované funkcie obličiek a pečene. Ak pretrváva zvýšená hladina sérovej alanínaminotransferázy (ALT), je potrebné zvážiť prerušenie liečby deferiprónom.

U pacientov s talasémiou existuje spojitosť medzi fibrózou pečene a preťažením železom resp. hepatitídou C. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať zabezpečeniu optimálnej chelácie u pacientov s hepatitídou C. U týchto pacientov je odporúčané starostlivé monitorovanie histológie pečene.

### Zmena farby moču

Pacientov je potrebné upozorniť, že moč môže byť sfarbený do červenohneda v dôsledku vylučovania komplexu železo-deferiprón.

### Neurologické poruchy

Neurologické poruchy boli pozorované u detí, ktorým boli počas viacerých rokov podávané dávky 2,5- a viacnásobne vyššie, ako je maximálna odporúčaná dávka, ale boli pozorované aj pri podávaní štandardných dávok deferiprónu. Predpisujúce osoby musia mať na pamäti, že použitie dávok nad 100 mg/kg/deň sa neodporúča. Ak sa spozorujú neurologické poruchy, deferiprón treba vysadiť (pozri časti 4.8 a 4.9).

## Kombinované používanie s inými chelačnými látkami viažucimi železo

Kombinovanú liečbu treba zvažovať na individuálnej báze. Treba pravidelne posudzovať odozvu na liečbu a dôkladne sledovať výskyt nežiadúcich udalostí. Úmrtia a život ohrozujúce stavy (spôsobené agranulocytózou) boli hlásené pri užívaní deferiprónu v kombinácii s deferoxamínom. Kombinovaná liečba s deferoxamínom sa neodporúča, keď postačuje monoterapia jednou z chelačných látok alebo keď hladina feritínu v sére klesne pod 500 µg/l. O kombinovanom používaní deferiprónu a deferasiroxu je k dispozícii len obmedzené množstvo informácií a pri zvažovaní tejto kombinácie treba postupovať obozretné.

## Pomocné látky

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmólu sodíka (23 mg) v jednej tablete, to znamená, že v podstate sodík neobsahuje.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Vzhľadom na neznámy mechanizmus, akým deferiprón vyvoláva neutropéniu, pacienti nesmú užívať lieky, u ktorých je známy vzťah k neutropénii, alebo ktoré môžu spôsobovať agranulocytózu (pozri časť 4.3).

Vzhľadom na to, že deferiprón sa viaže na kovové katióny, existuje tu potenciál pre interakcie medzi deferiprónom a liekmi závislými na trojmocných katiónoch, ako sú napr. antacidy na báze hliníka. Preto sa súbežné užívanie antacid na báze hliníka a deferiprónu neodporúča.

Bezpečnosť súčasného užívania deferiprónu a vitamínu C nebola formálne preskúmaná. Na základe zaznamenaných nežiaducich interakcií, ktoré môžu nastať medzi deferoxamínom a vitamínom C, súčasné podávanie deferiprónu a vitamínu C vyžaduje opatrnosť.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Vzhľadom na genotoxický potenciál deferiprónu (pozri časť 5.3) sa ženám vo fertilnom veku odporúča používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Deferiprone Lipomed a 6 mesiacov po ukončení liečby, aby sa zabránilo otehotneniu.

Mužom sa odporúča používať účinné antikoncepčné opatrenia a nesplodit' dieťa počas užívania lieku Deferiprone Lipomed a 3 mesiace po ukončení liečby.

### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití deferiprónu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali toxický vplyv na reprodukciu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe.

Tehotným ženám sa má odporučiť, aby okamžite prestali užívať deferiprón (pozri časť 4.3).

### Dojčenie

Nie je známe, či sa deferiprón vylučuje do materského mlieka. Neboli vykonané žiadne prenatálne a postnatálne reprodukčné štúdie na zvieratách. Deferiprón nesmú užívať dojčiace matky. Ak je liečba nevyhnutná, s dojčením treba prestať (pozri časť 4.3).

### Fertilita

Nebol zaznamenaný žiadny vplyv na plodnosť alebo včasný embryonálny vývoj u zvierat (pozri časť 5.3).

#### 4.7 Oplynenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

##### Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšími nežiaducimi účinkami zaznamenanými v klinických štúdiách s deferiprónom sú nevoľnosť, vracanie, bolesť brucha a chromatúria, ktoré sa vyskytli u viac ako 10 % pacientov. Najzávažnejším nežiaducim účinkom zaznamenaným v klinických štúdiách s deferiprónom je agranulocytóza, definovaná ako absolútny počet neutrofilov  $< 0,5 \times 10^9/l$ , s incidenciou u približne 1 % pacientov. Výskyt menej závažnej formy neutropénie bol pozorovaný u približne 5% pacientov.

##### Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie s nasledým zoskupením frekvencií: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencií sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

| <b>Trieda orgánových systémov</b>                          | <b>Veľmi časté</b>                     | <b>Časté</b>                  | <b>Neznáma frekvencia</b> |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Poruchy krvi a lymfatického systému                        |                                        | Agranulocytóza<br>Neutropénia |                           |
| Poruchy imunitného systému                                 |                                        |                               | Reakcie precitlivenosti   |
| Poruchy metabolizmu a výživy                               |                                        | Zvýšená chuť do jedla         |                           |
| Poruchy nervového systému                                  |                                        | Bolesť hlavy                  |                           |
| Poruchy gastrointestinálneho traktu                        | Vracanie<br>Nevoľnosť<br>Bolesť brucha | Hnačka                        |                           |
| Poruchy kože a podkožného tkaniva                          |                                        |                               | Vyrážka<br>Žihľavka       |
| Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva |                                        | Artralgia                     |                           |
| Poruchy obličiek a močových ciest                          | Chromatúria                            |                               |                           |
| Celkové poruchy a reakcie v mieste podania                 |                                        | Únava                         |                           |
| Laboratórne a funkčné vyšetrenia                           |                                        | Zvýšenie pečeňových enzýmov   |                           |

## Popis vybraných nežiaducich reakcií

Najzávažnejším nežiaducim účinkom zaznamenaným v klinických štúdiách s deferiprónom je agranulocytóza (neutrofily  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) s incidenciou 1,1 % (0,6 prípadov na 100 patiento-rokov liečby) (pozri časť 4.4). Údaje získané zo spoločných klinických skúšaní realizovaných u pacientov so systémovým preťažením železom preukazujú, že 63 % epizód agranulocytózy sa vyskytlo počas prvých šiestich mesiacov liečby, 74 % epizód v rámci prvého roku liečby a 26 % epizód po prvom roku liečby. Medián času do začiatku prvej epizódy agranulocytózy bol 190 dní (v rozsahu od 22 dní do 17,6 roka) a stredná dĺžka trvania v rámci klinických štúdií bola 10 dní. K úmrtiu došlo v 8,3 % hlásených epizód agranulocytózy v rámci klinických štúdií a v postmarketingovom období.

Pozorovaný výskyt menej závažnej formy neutropénie (neutrofily  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) je 4,9 % (2,5 prípadov na 100 patiento-rokov). Tento výskyt by sa mal posudzovať v kontexte so zvýšenou incidenciou neutropénie u pacientov s talasémiou, hlavne u pacientov trpiacich hypersplenizmom.

U pacientov liečených deferiprónom boli zaznamenané epizódy hnačiek, najčastejšie mierne a prechodné. Gastrointestinálne účinky boli častejšie na začiatku liečby a u väčšiny pacientov vymizli v priebehu niekoľkých týždňov bez prerušenia liečby. U niektorých pacientov je účinné redukovať dávku deferiprónom a potom ju postupne zvyšovať na pôvodnú dávku. U pacientov liečených deferiprónom boli taktiež zaznamenané artropatie – od miernych bolestí jedného alebo viacerých kĺbov až po ťažkú artritídu s výpotkom a významným znížením hybnosti. Mierne artropatie sú obvykle prechodné.

U niektorých pacientov užívajúcich deferiprón boli zaznamenané zvýšené hladiny sérových pečeňových enzýmov. U väčšiny z týchto pacientov bolo zvýšenie asymptomatické a prechodné a vrátilo sa na pôvodné hodnoty bez prerušenia alebo zníženia dávky deferiprónu (pozri časť 4.4).

U niektorých pacientov sa vyskytla progresia fibrózy spojená so zvýšením preťaženia železom alebo hepatitídou C.

Nízka plazmatická hladina zinku bola asociovaná s deferiprónom len u menšiny pacientov. Hladiny sa normalizovali perorálnym užívaním zinku.

Neurologické poruchy (ako sú cerebelárne symptómy, dvojité videnie, laterálny nystagmus, spomalenie psychomotoriky, pohyby ruky a axiálna hypotónia) boli pozorované u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpisovaná dávka 2,5- a viacnásobne vyššia, ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň. V období po uvedení na trh boli u detí liečených štandardnými dávkami deferiprónu hlásené epizódy hypotónie, nestability, neschopnosti chodiť a hypertónie s neschopnosťou hýbať končatinami. Po vysadení deferiprónu neurologické poruchy postupne ustúpili (pozri časti 4.4 a 4.9).

Bezpečnostný profil kombinovanej liečby (deferipronom a deferoxamínom) pozorovaný v klinických skúšaníach, známy z postmarketingovej praxe alebo publikovanej literatúry bol konzistentný s bezpečnostným profilom charakteristickým pre monoterapiu.

Údaje získané zo spoločnej bezpečnostnej databázy klinických skúšaní (expozícia monoterapii deferiprónom u 1 343 patiento-rokov a expozícia kombinácie deferiprónu a deferoxamínu u 244 patiento-rokov) ukázali štatisticky významné ( $p < 0,05$ ) rozdiely vo výskyte nežiaducich reakcií založených na triede orgánových systémov „Poruchy srdca a srdcovej činnosti“, „Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkania“ a „Poruchy obličiek a močových ciest“. Výskyt „porúch kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva“ a „porúch obličiek a močových ciest“ bol pri kombinovanej liečbe nižší než pri monoterapii. Výskyt „porúch srdca a srdcovej činnosti“ bol pri kombinovanej liečbe vyšší než pri monoterapii. Príčinou vyššej miery „porúch srdca a srdcovej činnosti“ hlásených počas kombinovanej liečby v porovnaní s monoterapiou bol pravdepodobne vyšší výskyt skorších porúch srdca a srdcovej činnosti u pacientov, ktorí dostávali kombinovanú liečbu. Je potrebné dôsledné sledovanie srdcových udalostí u pacientov s kombinovanou liečbou (pozri časť 4.4).

## Pediatrická populácia

Výskyt nežiaducich reakcií u 18 detí a 97 dospelých osôb s kombinovanou liečbou sa medzi týmito dvomi vekovými skupinami významne nelíšil okrem výskytu artropatie (11,1 % u detí verus žiadny prípad u dospelých osôb,  $p = 0,02$ ). Vyhodnotenie miery reakcií pri expozícii u 100 paciento-rokov ukázalo, že len miera hnačky bola významne vyššia u detí (11,1) než u dospelých osôb (2,0,  $p = 0,01$ ).

## Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## **4.9 Predávkovanie**

Neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania. Boli však pozorované neurologické poruchy (ako sú cerebelárne symptómy, dvojité videnie, laterálny nystagmus, spomalenie psychomotoriky, pohyby ruky a axiálna hypotónia) u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpisovaná dávka 2,5-násobne vyššia ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň. Po vysadení deferiprónu neurologické poruchy postupne ustúpili.

V prípade predávkovania je nevyhnutný dôsledný klinický dohľad nad pacientom.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Všetky ostatné liečivá, látky tvoriace cheláty so železom, ATC kód: V03AC02

#### Mechanizmus účinku

Liečivom je deferiprón (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridin-4-ón), dvojzubý ligand, ktorý viaže železo v molárnom pomere 3:1.

#### Farmakodynamické účinky

Klinické skúšania preukázali, že deferiprón je účinný v podpore vylučovania železa a dávka 25 mg/kg trikrát denne môže zabrániť progresii ukladania železa, ktoré sa hodnotí podľa hladiny feritínu v sére u pacientov s talasémiou vyžadujúcich transfúzie. Údaje z publikovanej literatúry o štúdiách rovnováhy železa u pacientov s talasemia major ukazujú, že súčasné používanie deferiprónu a deferoxamínu (spoločné podávanie obidvoch chelačných látok počas 24 hodín, a to buď súčasne, alebo po sebe, napríklad deferiprónu počas dňa a deferoxamínu počas noci) podporuje vyššie vylučovanie železa než pri používaní len jedného z týchto liekov. Dávky deferiprónu podávané v rámci týchto štúdií boli od 50 do 100 mg/kg/deň a dávky deferoxamínu od 40 do 60 mg/kg/deň. Napriek tomu chelátová liečba nemusí ochrániť pred poškodením orgánov vyvolaným železom.

#### Klinická účinnosť a bezpečnosť

V štúdiách LA16-0102, LA-01 a LA08-9701 sa porovnávala účinnosť deferiprónu s účinnosťou deferoxamínu na kontrolu sérových koncentrácií feritínu u pacientov s talasémiou vyžadujúcich transfúzie. Deferiprón a deferoxamín boli rovnocenné v stabilizácii alebo znižovaní ukladania železa v tele napriek kontinuálnemu transfúznemu podávaniu železa týmto pacientom (bez proporčného rozdielu u pacientov s negatívnym trendom sérového feritínu medzi dvomi liečebnými skupinami regresnou analýzou;  $p > 0,05$ ).

Na kvantifikáciu hromadenia železa v myokarde bola tiež použitá metóda zobrazovania magnetickou rezonanciou (MRI) T2\*. Preťaženie železom spôsobuje stratu signálu MRI T2\* v závislosti od koncentrácie, teda zvýšené železo v myokarde znižuje myokardiálne hodnoty MRI T2\*. Myokardiálne hodnoty MRI T2\* nižšie ako 20 ms predstavujú preťaženie srdca železom. Zvýšenie týchto hodnôt MRI T2\* počas liečby indikuje skutočnosť, že sa železo zo srdca odstraňuje. Pozitívna korelácia medzi hodnotami MRI T2\* a funkciou srdca (meranou pomocou ejekčnej frakcie ľavej srdcovej komory (LVEF)) je potvrdená.

V štúdií LA16-0102 sa porovnávala účinnosť deferiprónu s účinnosťou deferoxamínu na znižovaní preťaženia srdca železom a na zlepšení jeho funkcie (meranej pomocou LVEF) u pacientov s talasémiou vyžadujúcich transfúzie. Šesťdesiatjeden pacientov s preťažením srdca železom, ktorí predtým podstúpili liečbu deferoxamínom, bolo randomizovaných do dvoch liečebných skupín, z ktorých jedna pokračovala v liečbe deferoxamínom (priemerná dávka 43 mg/kg/deň; N = 31) a druhá prešla na deferiprón (priemerná dávka 92 mg/kg/deň; N = 29). Počas 12 mesiacov trvania štúdie sa deferiprón ukázal lepším v znižovaní ukladania železa v srdci ako deferoxamín. U pacientov liečených deferiprónom došlo k zlepšeniu srdcových hodnôt T2\* o viac ako 3 ms v porovnaní so zmenou približne o 1 ms u pacientov liečených deferoxamínom. Rovnako LVEF sa zo základnej úrovne zvýšila o  $3,07 \pm 3,58$  absolútnych jednotiek (%) v skupine s deferiprónom a o  $0,32 \pm 3,38$  absolútnych jednotiek (%) v skupine s deferoxamínom (rozdiel medzi skupinami;  $p = 0,003$ ).

Štúdia LA12-9907 porovnávala prežívanie, incidenciu a progresiu kardiovaskulárneho ochorenia u 129 pacientov s talasemia major liečených deferiprónom (N = 54) alebo deferoxamínom (N = 75) minimálne 4 roky. Kardiálne koncové body boli hodnotené echokardiogramom, elektrokardiogramom, klasifikácia NYHA a úmrtím na kardiovaskulárne ochorenie. Pri prvom hodnotení nebol medzi pacientmi so srdcovou dysfunkciou žiadny významný percentuálny rozdiel (13 % pre deferiprón oproti 16 % pre deferoxamín). U žiadneho pacienta z pacientov so srdcovou dysfunkciou pri prvom hodnotení, ktorí boli liečení deferiprónom, nedošlo k zhoršeniu kardiovaskulárneho stavu, v porovnaní so štyrmi (33 %) pacientmi liečenými deferoxamínom, u ktorých k tomuto zhoršeniu došlo ( $p = 0,245$ ). Novo diagnostikovaná srdcová dysfunkcia sa vyskytla u 13 (20,6 %) pacientov liečených deferoxamínom a u 2 (4,3 %) pacientov liečených deferiprónom, ktorí nemali žiadne kardiovaskulárne ochorenie pri prvom hodnotení ( $p = 0,013$ ). Celkový počet pacientov liečených deferiprónom, ktorí vykazovali zhoršenie srdcovej dysfunkcie, bol nižší ako počet pacientov liečených deferoxamínom od prvého po posledné hodnotenie (4 % oproti 20 %,  $p = 0,007$ ).

Údaje z publikovanej literatúry sa zhodujú s výsledkami štúdií, ktoré potvrdzujú menší výskyt kardiovaskulárnych ochorení a/alebo zvýšené prežívanie u pacientov liečených deferiprónom ako u pacientov liečených deferoxamínom.

Randomizované dvojito zaslepené skúšanie kontrolované placebom hodnotilo účinok súčasnej liečby deferiprónom a deferoxamínom u pacientov s talasemia major, ktorí predtým dostávali štandardnú chelačnú monoterapiu so subkutánnou podávaným deferoxamínom a u ktorých bola mierna až stredná záťaž srdca železom (T2\* myokardu z 8 na 20 ms). Po randomizácii dostávalo 32 pacientov deferoxamín (34,9 mg/kg/deň po dobu 5 dní za týždeň) a deferiprón (75 mg/kg/deň) a 33 pacientov dostávalo len deferoxamín (43,4 mg/kg/deň po dobu 5 dní za týždeň). Po jednom roku liečby v rámci štúdie bolo u pacientov so súbežnou chelačnou liečbou zaznamenané významne výraznejšie zníženie feritínu v sére (zníženie z 1 574  $\mu$ g/l na 598  $\mu$ g/l pri súbežnej liečbe verzus zníženie z 1 379  $\mu$ g/l na 1 146  $\mu$ g/l pri monoterapii deferoxamínom,  $p < 0,001$ ), významne výraznejšie zníženie preťaženia myokardu železom podľa posúdenia vychádzajúceho zo zvýšenia hodnôt MRI T2\* (zvýšenie z 11,7 ms na 17,7 ms pri súbežnej liečbe verzus zvýšenie z 12,4 ms na 15,7 ms u monoterapie deferoxamínom,  $p = 0,02$ ) a významne výraznejšie zníženie koncentrácie železa v pečeni, takisto posúdené zo zvýšenia hodnôt MRI T2\* (zvýšenie zo 4,9 ms na 10,7 ms pri súbežnej liečbe verzus zvýšenie zo 4,2 ms na 5,0 ms pri monoterapii deferoxamínom,  $p < 0,001$ ).

Cieľom štúdie LA37-1111 bolo posúdiť účinok monoterapeutických (33 mg/kg) a supratherapeutických (50 mg/kg) perorálnych dávok deferiprónu na dĺžku QT intervalu srdca u zdravých ľudí. Maximálny rozdiel medzi priermi najmenších štvorcov (LS means) terapeutickej dávky a placebo bol 3,01 ms (95 % jednostranná horná hranica spoľahlivosti (UCL): 5,01 ms) a medzi priermi najmenších štvorcov (LS means) supratherapeutickej dávky a placebo 5,23 ms (95 % jednostranná horná hranica spoľahlivosti (UCL): 7,19 ms). Jej záverom bolo, že deferiprón nespôsobuje žiadne významné predĺžovanie QT intervalu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpcia

Deferiprón sa rýchlo vstrebáva v horných častiach gastrointestinálneho traktu. Maximálna sérová koncentrácia sa dosahuje po 45 až 60 minútach po jednotlivých dávkach u pacienta nalačno. Tento čas môže byť predĺžený na 2 hodiny u pacienta po jedle.

Po dávke 25 mg/kg boli zaznamenané nižšie minimálne sérové koncentrácie u pacientov po jedle (85 µmol/l) ako u pacientov nalačno (126 µmol/l), hoci nedošlo k poklesu množstva absorbovaného deferiprónu ak bol užitý po jedle.

### Biotransformácia

Deferiprón sa metabolizuje hlavne na konjugát glukuronidu. Tento metabolit nemá schopnosť viazať železo vzhľadom na inaktiváciu 3-hydroxy skupiny deferiprónu. Maximálne sérové koncentrácie glukuronidu sa vyskytujú 2 až 3 hodiny po užití deferiprónu.

### Eliminácia

U ľudí sa deferiprón vylučuje hlavne obličkami, pričom sa uvádza, že 75 % až 90 % požitej dávky sa objaví v moči v prvých 24 hodinách vo forme voľného deferiprónu, glukuronidového metabolitu a komplexu deferiprón-železo. Bolo zaznamenané premenlivé množstvo eliminácie stolicou. Eliminálny polčas u väčšiny pacientov je 2 – 3 hodiny.

### Porucha funkcie obličiek

Bola vykonaná otvorená nerandomizovaná klinická štúdia s paralelnými skupinami účastníkov s cieľom vyhodnotiť účinok narušených funkcií obličiek na bezpečnosť, znášanlivosť a farmakokinetiku jednej perorálnej dávky obsahujúcej 33 mg/kg deferiprónu. Účastníci štúdie boli podľa odhadovanej miery glomerulárnej filtrácie (eGFR) rozdelení do 4 skupín: zdraví dobrovoľníci (eGFR  $\geq$  90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ľudia s miernou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 60 – 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ľudia so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 30 – 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a ľudia s ťažkou poruchou funkcie obličiek (eGFR = 15 – 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Systémová expozícia deferiprónu a jeho metabolitu deferiprónu 3-O-glukuronidu bola posudzovaná podľa farmakokinetických (PK) parametrov maximálnej koncentrácie (C<sub>max</sub>) a plochy pod krivkou (AUC).

Bez ohľadu na stupeň poruchy funkcie obličiek bola väčšina dávky deferiprónu vylučovaná močom v priebehu prvých 24 hodín, a to vo forme deferiprónu 3-O-glukuronidu. Nebol pozorovaný žiadny významný vplyv poruchy funkcie obličiek na systémovú expozíciu deferiprónu. Systémová expozícia neaktívnemu 3-O-glukuronidu sa zvyšovala so znižujúcim sa eGFR. Na základe výsledkov tejto štúdie sa nevyžaduje žiadna úprava dávky deferiprónu u pacientov s poruchou funkcie obličiek. Bezpečnosť a farmakokinetika deferiprónu u pacientov s chorobou obličiek v konečnom štádiu nie sú známe.

## Porucha funkcie pečene

Bola vykonaná otvorená nerandomizovaná klinická štúdia s paralelnými skupinami účastníkov s cieľom vyhodnotiť účinok narušených funkcií pečene na bezpečnosť, znášanlivosť a farmakokinetiku jednej perorálnej dávky obsahujúcej 33 mg/kg deferiprónu. Účastníci štúdie boli podľa bodového skóre Childovej-Pughovej klasifikácie rozdelení do 3 skupín: zdraví dobrovoľníci, ľudia s miernou poruchou funkcie pečene (Trieda A: 5 – 6 bodov) a ľudia so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Trieda B: 7 – 9 bodov). Systémová expozícia deferiprónu a jeho metabolitu deferiprónu 3-O-glukuronidu bola posudzovaná podľa PK parametrov  $C_{\max}$  a AUC. Hodnoty parametra AUC u deferiprónu sa medzi jednotlivými liečebnými skupinami nelíšili, ale hodnota  $C_{\max}$  u ľudí s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi znížená o 20 %. Hodnoty parametra AUC u deferiprónu 3-O-glukuronidu boli znížené o 10 % a parametra  $C_{\max}$  o 20 % u ľudí s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. U jedného účastníka štúdie so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene bola spozorovaná závažná nežiaduca príhoda akútneho poškodenia pečene a obličiek. Na základe výsledkov tejto štúdie sa nevyžaduje žiadna úprava dávky deferiprónu u pacientov s miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie pečene.

Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku deferiprónu a deferiprónu 3-O-glukuronidu nebol posudzovaný. Bezpečnosť a farmakokinetika deferiprónu u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú známe.

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Neklinické štúdie boli vykonané na zvieratách rôznych druhov vrátane myší, potkanov, králikov, psov a opíc.

Najčastejšími nálezmi u železom nepreťažených zvierat pri dávke 100 mg/kg/deň a vyššej boli hematologické účinky ako hypocelularita kostnej drene a pokles WBC, červených krviniek (RBC), resp. počtu krvných doštičiek v periférnej krvi.

U železom nepreťažených zvierat pri dávke 100 mg/kg/deň a vyššej boli zaznamenané atrofia týmusu, lymfatického tkaniva, semenníkov a hypertrofia nadobličiek.

Dosiaľ sa s deferiprónom nerealizovali žiadne štúdie karcinogenity na zvieratách. Genotoxický potenciál deferiprónu bol vyšetrovaný sadou *in vitro* a *in vivo* testov. Deferiprón nepreukázal priame mutagénne vlastnosti, no mal klastogénne charakteristiky v *in vitro* skúškach a u zvierat.

Deferiprón bol teratogenický a embryotoxický v reprodukčných štúdiách u železom nepreťažených gravidných potkanov a zajacov pri dávke prinajmenšom tak nízkej ako 25 mg/kg/deň. Nebol zaznamenaný žiadny vplyv na plodnosť alebo včasný embryonálny vývoj u železom nepreťažených samcov a samíc potkana, ktorým bol podávaný deferiprón orálne v dávkach pod 75 mg/kg dvakrát denne počas 28 dní (samci) alebo 2 týždne (samice) pred párením a až po ukončenie (samce) alebo počas skorej gravidity (samice). V prípade samíc sa v dôsledku vplyvu na estrálny cyklus oddialil čas potvrdeného párenia pri všetkých testovaných dávkach.

Prenatálne a postnatálne klinické štúdie na zvieratách sa neuskutočnili.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

#### Jadro tablety

hypromelóza  
sodná soľ kroskarmelózy  
bezvodý koloidný oxid kremičitý  
mikrokryštalická celulóza  
stearát horečnatý

#### Obal

hypromelóza  
makrogol 6 000  
oxid titaničitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hliníkové/PVC-PVDC blistre v škatuľkách so 100 filmom obalenými tabletami.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/18/1310/001

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIE REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 20. septembra 2018

Dátum posledného predĺženia registrácie:

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
NEMECKO

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a v rámci všetkých ďalších aktualizácií plánu riadenia rizík.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
  - vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).
- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii zaistí, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa liek Deferiprone Lipomed uvádza na trh, všetci pacienti/opatrovatelia, u ktorých sa predpokladá, že budú liek Deferiprone Lipomed užívať, dostali v rámci vonkajšieho balenia lieku kartu pacienta.

Táto karta pacienta má obsahovať ďalej uvedené hlavné informácie (úplné znenie je uvedené v prílohe IIIA registrácie) s cieľom:

- zvýšiť informovanosť pacienta o dôležitosti pravidelných kontrol počtu neutrofilov počas liečby liekom Deferiprone Lipomed;
- zvýšiť informovanosť pacienta o význame akýchkoľvek príznakov infekcie počas používania lieku Deferiprone Lipomed;
- upozorniť ženy vo fertilnom veku, že nemajú otehotnieť, pretože deferiprón môže vážne poškodiť nenarodené dieťa.

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Deferiprone Lipomed 500 mg filmom obalené tablety  
deferiprón

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg deferiprónu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

100 filmom obalených tabliet

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na perorálne použitie.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

Uchovávajte pri teplote do 25 °C.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

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

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLO)**

EU/1/18/1310/001

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Deferiprone Lipomed 500 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

**1. NÁZOV LIEKU**

Deferiprone Lipomed 500 mg filmom obalené tablety  
deferiprón

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Lipomed GmbH

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**KARTA PACIENTA**

((predná strana))

**KARTA PACIENTA****Dôležité bezpečnostné upozornenia pre pacientov užívajúcich liek Deferiprone Lipomed (deferiprón)**

Predpisujúci lekár: \_\_\_\_\_

Tel. č.: \_\_\_\_\_

((zadná strana))

**Tehotenstvo, plodnosť, dojčenie**

Neužívajte liek Deferiprone Lipomed, ak ste tehotná, pokúšate sa otehotniť alebo dojčíte. Deferiprone Lipomed môže spôsobiť vážne poškodenie dieťaťa. Ak ste tehotná alebo ak dojčíte počas liečby liekom Deferiprone Lipomed, oznámte to svojmu lekárovi a okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Ženám, ktoré môžu otehotniť, sa počas liečby liekom Deferiprone Lipomed a 6 mesiacov po poslednej dávke odporúča používať účinnú antikoncepciu. Mužom sa počas liečby liekom Deferiprone Lipomed a 3 mesiace po poslednej dávke odporúča používať účinnú antikoncepciu. Poradte sa s vaším lekárom, aká metóda je pre vás najvhodnejšia.

((vnútorná strana 1))

**Sledovanie počtu bielych krviniek pri liečbe liekom Deferiprone Lipomed**

Existuje malá možnosť, že sa u vás počas užívania lieku Deferiprone Lipomed vyvinie agranulocytóza (veľmi nízky počet bielych krviniek), čo môže viesť k vážnym infekciám. Aj keď agranulocytóza postihuje iba 1 až 2 užívateľov zo 100, je dôležité, aby ste si nechali krv pravidelne vyšetriť.

((vnútorná strana 2))

**Dodržiavajte tieto opatrenia:**

1. Nechať si každý týždeň monitorovať krv počas prvého roku liečby deferipronom a potom tak pravidelne, ako to odporučí lekár.
2. Ak sa u vás objavia nejaké príznaky infekcie, ako sú napr. horúčka, bolesť hrdla alebo príznaky podobné chrípke, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Do 24 hodín musí byť totiž skontrolovaný počet bielych krviniek vo vašej krvi na zistenie potenciálnej agranulocytózy.

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **Písomná informácia pre používateľa**

### **Deferiprone Lipomed 500 mg filmom obalené tablety** deferiprón

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- V skladacej škatuľke sa nachádza karta pacienta. Informačnú kartu oddel'te od písomnej informácie, vyplňte, pozorne si ju prečítajte a noste ju so sebou. Túto kartu poskytnite svojmu lekárovi, ak sa u vás objavia príznaky infekcie, ako sú napr. horúčka, bolesť hrdla alebo príznaky podobné chrípke.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Deferiprone Lipomed a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Deferiprone Lipomed
3. Ako užívať Deferiprone Lipomed
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Deferiprone Lipomed
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

#### **1. Čo je Deferiprone Lipomed a na čo sa používa**

Deferiprone Lipomed obsahuje liečivo deferiprón. Deferiprone Lipomed je chelačná látka viažuca železo, to je typ lieku, ktorý odstraňuje nadbytočné železo z tela.

Deferiprone Lipomed sa používa na liečbu preťaženia železom spôsobeného častými transfúziami u pacientov s talasemia major, keď aktuálna chelačná liečba je kontraindikovaná alebo nedostatočná.

#### **2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Deferiprone Lipomed**

##### **Neužívajte Deferiprone Lipomed**

- ak ste alergický na deferiprón alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ak máte anamnézu opakovaných epizód neutropénie (nízky počet bielych krviniek (neutrofilov)),
- ak máte anamnézu agranulocytózy (veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov)),
- ak v súčasnej dobe užívate lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu alebo agranulocytózu (pozri časť „Iné lieky a Deferiprone Lipomed“),
- ak ste tehotná alebo dojčíte.

## **Upozornenia a opatrenia**

Najväčší vedľajší účinok, ku ktorému môže dôjsť počas užívania lieku Deferiprone Lipomed, je veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov). Tento stav, známy ako ťažká neutropénia alebo agranulocytóza, sa vyskytol u 1 až 2 zo 100 ľudí, ktorí v klinických skúškach dostávali deferiprón. Keďže biele krvinky pomáhajú v boji proti infekcii, nízky počet neutrofilov vás môže vystaviť riziku, že sa u vás vyvinie vážna a eventuálne život ohrozujúca infekcia. Pre monitorovanie neutropénie vás lekár požiada, aby ste si počas liečby Deferiprone Lipomedom nechali pravidelne každý týždeň urobiť krvný test (za účelom kontroly počtu bielych krviniek). Je pre vás veľmi dôležité, aby ste sa dostavili na všetky tieto vyšetrenia. Pozrite si kartu pacienta, ktorá je priložená k tejto písomnej informácii pre používateľa. Ak sa u vás objavia nejaké príznaky infekcie, ako sú napr. horúčka, bolesť hrdla alebo príznaky podobné chrípke, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Do 24 hodín musí byť totiž skontrolovaný počet bielych krviniek vo vašej krvi na zistenie potenciálnej agranulocytózy.

Ak ste HIV pozitívna osoba alebo sú závažne zhoršené funkcie vašej pečene alebo vašich obličiek, lekár môže odporučiť ďalšie testy.

Váš lekár vás tiež požiada, aby ste sa podrobili testu za účelom monitorovania zaťaženia železom. Môže vás požiadať aj o to, aby ste sa podrobili biopsii pečene.

Predtým, ako začnete užívať liek Deferiprone Lipomed, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

## **Iné lieky a Deferiprone Lipomed**

Neužívajte lieky, o ktorých je známe, že spôsobujú neutropéniu alebo agranulocytózu (pozri časť „Neužívajte Deferiprone Lipomed“). Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Počas užívania lieku Deferiprone Lipomed neberte antacidá s obsahom hliníka.

Predtým, ako budete spolu s liekom s Deferiprone Lipomed užívať vitamín C, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

## **Tehotenstvo a dojčenie**

Ak Deferiprone Lipomed používajú tehotné ženy, môže poškodiť nenarodené deti. Deferiprone Lipomed sa nesmie používať počas tehotenstva, ak to nie je nevyhnutné. Ak ste tehotná alebo ak počas liečby liekom Deferiprone Lipomed otehotniete, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc.

Ak existuje možnosť otehotnenia, pacientom, mužom aj ženám, sa odporúča vykonať špeciálne opatrenia týkajúce sa ich sexuálnej aktivity. Ženám, ktoré môžu otehotnieť, sa odporúča používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Deferiprone Lipomed a 6 mesiacov po poslednej dávke. Mužom sa odporúča používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Deferiprone Lipomed a 3 mesiace po poslednej dávke. Poradte sa o tom so svojim lekárom.

Neužívajte Deferiprone Lipomed, ak dojčíte. Prečítajte si kartu pacienta, ktorá sa nachádza v skladacej škatuľke

## **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Tento liek nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## **Deferiprone Lipomed obsahuje sodík**

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmólu sodíka (23 mg) v jednej tablete, to znamená, že v podstate sodík neobsahuje.

### 3. Ako užívať Deferiprone Lipomed

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Množstvo lieku Deferiprone Lipomed, ktoré užívate závisí od vašej hmotnosti. Zvyčajná dávka je 25 mg/kg, trikrát denne, do celkovej dávky 75 mg/kg. Celková denná dávka nemá presiahnuť 100 mg/kg. Prvú dávku užite ráno. Druhú dávku užite na obed a tretiu večer. Liek Deferiprone Lipomed možno užívať s jedlom alebo bez jedla. Ak však budete užívať liek Deferiprone Lipomed s jedlom, ľahšie si spomeniete, že ho máte užiť.

#### **Ak užijete viac lieku Deferiprone Lipomed, ako máte**

Neboli hlásené žiadne prípady akútneho predávkovania liekom Deferiprone Lipomed. Ak náhodou užijete dávku väčšiu ako je predpísaná, obráťte sa na svojho lekára.

#### **Ak zabudnete užiť Deferiprone Lipomed**

Deferiprone Lipomed bude najúčinnjší, ak nevynecháte žiadnu dávku. Ak zabudnete jednu dávku, užite ju hneď ako si na to spomeniete a ďalšiu dávku ako obvykle. Ak zabudnete užiť viac ako jednu dávku, neužívajte dvojité dávky za účelom doplnenia zabudnutých jednotlivých dávok, ale pokračujte v normálnom pravidelnom užívaní. Nemeňte dennú dávku bez predchádzajúcej porady s lekárom.

### 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Najzávažnejším vedľajším účinkom lieku Deferiprone Lipomed je veľmi nízky počet bielych krviniek (neutrofilov). Tento stav známy ako závažná neutropénia alebo agranulocytóza sa u ľudí, ktorí užívali deferiprón v rámci klinických skúšaní, vyskytol v 1 až 2 prípadoch zo 100. Nízky počet bielych krviniek môže byť spojený s vážnou, potenciálne život ohrozujúcou infekciou. Okamžite svojho lekára oboznámte s akýmkoľvek príznakmi infekcie ako napríklad: horúčka, bolesť hrdla alebo príznaky podobné chrípke.

**Veľmi časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať viac ako 1 osobu z 10):

- bolesť brucha
- nevoľnosť
- vracanie
- sfarbenie moču dočervena/dohneda

Ak pocítujete nevoľnosť alebo vraciate, môže vám pomôcť, ak budete užívať liek Deferiprone Lipomed spolu s jedlom. Sfarbenie moču je veľmi častý účinok a je neškodný.

**Časté vedľajšie účinky** (môžu postihovať až 1 osobu z 10):

- nízky počet bielych krviniek (agranulocytóza a neutropénia)
- bolesť hlavy
- hnačka
- zvýšenie pečeňových enzýmov
- únava
- zvýšenie chuti do jedla

**Neznáme** (frekvencia sa nedá odhadnúť z dostupných údajov):

- alergické reakcie vrátane kožnej vyrážky alebo žihľavky

Prípady bolesti kĺbov a opuchov v rozsahu od miernej bolesti jedného alebo viacerých kĺbov až po vážne postihnutie. Vo väčšine prípadov bolesť zmizla ešte počas toho, ako pacienti pokračovali v užívaní deferiprónu.

### **Ďalšie vedľajšie účinky u detí**

V období po uvedení deferiprónu na trh boli u detí, ktorým bola počas viacerých rokov na dobrovoľnom základe predpisovaná dávka dvoj- a viacnásobne vyššia, ako je maximálna odporúčaná dávka 100 mg/kg/deň, hlásené neurologické poruchy (ako sú tremory, poruchy chôdze, dvojité videnie, vôľou neovplyvniteľná svalová kontrakcia, problémy s koordináciou pohybov) a boli pozorované aj u detí liečených štandardnými dávkami deferiprónu. Po vysadení deferiprónu tieto príznaky postupne ustúpili.

### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo **na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## **5. Ako uchovávať Deferiprone Lipomed**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na na škatuľke a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Deferiprone Lipomed obsahuje**

Liečivo je deferiprón. Každá filmom obalená tableta obsahuje 500 mg deferiprónu.

Ďalšie zložky sú:

Jadro tablety: hypromelóza, sodná soľ kroskarmelózy (pozri časť 2 „Deferiprone Lipomed obsahuje sodík“), koloidný bezvodý oxid kremičitý, mikrokryštalická celulóza, magnéziumstearát.

Obal: hypromelóza, makrogol 6 000, oxid titaničitý.

### **Ako vyzerá Deferiprone Lipomed a obsah balenia**

Deferiprone Lipomed 500 mg filmom obalené tablety sú biele až sivobiele oválne filmom obalené tablety s lesklým povrchom. Tablety majú deliacu ryhu a môžu sa rozdeliť na rovnaké dávky. Liek Deferiprone Lipomed je balený v blistroch. Jedno balenie obsahuje 100 filmom obalených tabliet.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca**

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

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.