

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Deferiprone Lipomed 500 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg deferiprona.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Bele do sivobebe, gladke ovalne filmsko obložene tablete. Tableta je velika 8,2 mm × 17,2 mm × 6,7 mm in ima razdelilno zarezo. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Monoterapija z zdravilom Deferiprone Lipomed je indicirana za zdravljenje preobremenjenosti z železom pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

Zdravilo Deferiprone Lipomed je v kombinaciji z drugim kelatorjem (glejte poglavje 4.4) indicirano pri bolnikih s talasemijo major, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem železa neučinkovita, ali kadar preprečevanje ali zdravljenje življenjsko nevarnih posledic preobremenitve z železom (predvsem srčne preobremenitve) opravičuje hiter ali intenziven popravek (glejte poglavje 4.2).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z deferipronom naj uvede in nadzira zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s talasemijo.

Odmerjanje

Deferipron se najpogosteje predpisuje v odmerku 25 mg/kg telesne mase, peroralno, trikrat na dan, največji skupni dnevni odmerek je 75 mg/kg telesne mase. Odmerek na kilogram telesne mase naj se izračuna do najbližje polovice tablete natančno. Priporočljive odmerke za telesne mase na vsakih 10 kg najdete v spodnjih preglednicah.

Za doseganje odmerka 75 mg/kg/dan glede na telesno maso bolnika uporabite število tablet po naslednjih preglednicah. Navedeni so primeri telesnih mas s koraki po 10 kg.

Preglednica odmerkov za filmsko obložene tablete Deferiprone Lipomed 500 mg

Telesna masa (kg)	Skupni dnevni odmerek (mg)	Odmerek (mg/trikrat/dan)	Število tablet (trikrat/dan)
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

Skupni dnevni odmerek nad 100 mg/kg telesne mase ni priporočen zaradi možnega povečanega tveganja za neželene učinke (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 4.9).

Prilagoditev odmerka

Na učinkovitost zdravila Deferiprone Lipomed pri zmanjševanju količine železa v telesu neposredno vplivata odmerek in stopnja presežne količine železa. Po pričetku terapije z zdravilom Deferiprone Lipomed je priporočljivo koncentracijo serumskega feritina ali drugih pokazateljev količine železa v telesu meriti na vsake dva do tri mesece, da se lahko določi dolgotrajno učinkovitost zdravljenja s kelacijo pri nadzoru količine železa v telesu. Odmerek naj se prilagodi odzivu posameznika in terapevtskim ciljem (vzdrževanje ali zmanjševanje prekomerne količine železa v telesu). Če raven feritina v serumu pade pod 500 µg/l, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

Prilagoditve odmerka pri uporabi z drugimi kelatorji železa

Pri bolnikih, pri katerih je monoterapija neprimerna, se zdravilo Deferiprone Lipomed lahko uporablja z deferoksaminom v standardnem odmerku (75 mg/kg/dan), vendar ne sme preseči 100 mg/kg/dan.

V primeru srčnega popuščanja zaradi železa je treba terapiji z deferoksaminom dodati zdravilo Deferiprone Lipomed 75–100 mg/kg/dan. Preučiti je treba informacije o deferoksaminu.

Sočasna uporaba kelatorjev železa ni priporočljiva pri bolnikih, pri katerih je vrednost feritina v serumu padla pod 500 µg/l, saj obstaja nevarnost prekomerne odstranitve železa (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Ledvična okvara

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Deferiprone Lipomed pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Varnost in farmakokinetika zdravila Deferiprone Lipomed pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

Pediatrična populacija

Podatki o uporabi deferiprona pri otrocih med 6 in 10 leti so omejeni, pri otrocih, mlajših od 6 let, pa podatkov o uporabi deferiprona ni.

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1
- Anamneza ponavljajočih se epizod nevtropenije
- Anamneza agranulocitoze
- Nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- Dojenje (glejte poglavje 4.6)
- Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nevtropenija/agranulocitoza

Dokazano je, da deferipron povzroča nevtropenijo, tudi agranulocitozo (glejte poglavje 4.8 »Opis izbranih neželenih učinkov«). V prvem letu zdravljenja je treba pri bolniku tedensko spremljati absolutno število nevtrofilcev (ANC - absolute neutrophil count). Pri bolnikih, pri katerih je bilo zdravljenje z deferipronom v prvem letu prekinjeno zaradi zmanjšanja števila nevtrofilcev, je dovoljeno pogostnost spremljanja ANC po enem letu zdravljenja z deferipronom podaljšati na bolnikov interval za transfuzijo krvi (vsake 2–4 tedne).

Prehod s tedenskega spremljanja ANC na spremljanje v času transfuzije po 12 mesecih zdravljenja z deferipronom je treba pretehtati za vsakega posameznega bolnika glede na zdravnikovo oceno bolnikovega razumevanja ukrepov za zmanjšanje tveganj, ki so potrebni med zdravljenjem (glejte poglavje 4.4 spodaj).

V kliničnih preskušanjih se je tedensko spremljanje števila nevtrofilcev izkazalo za učinkovito pri odkrivanju primerov nevtropenije in agranulocitoze. Agranulocitoza in nevtropenija navadno izzvenita po prekinitvi zdravljenja z deferipronom, so pa poročali o smrtnih primerih agranulocitoze. Če se pri bolniku, ki jemlje deferipron, razvije okužba, je treba zdravljenje prekiniti in takoj preveriti ANC. Število nevtrofilcev je treba nato spremljati pogosteje.

Bolniki morajo vedeti, da morajo svojega zdravnika obvestiti o vsakršnih simptomih, ki kažejo na okužbo (kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali simptomi, podobni gripi). Če se pri bolniku pojavi okužba, takoj prekinite zdravljenje z deferipronom.

Predlagan postopek obravnave primerov nevtropenije je opisan spodaj. Priporočamo, da se ta postopek izpelje, preden se pri katerem koli bolniku uvede zdravljenje z deferipronom.

Če ima bolnik nevtropenijo, zdravljenja z deferipronom ne smemo začeti. Nevarnost agranulocitoze in nevtropenije je višja, če je osnovno ANC manjše od $1,5 \times 10^9/l$.

Za dogodke nevtropenije ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ in $> 0,5 \times 10^9/l$)

Bolniku naročite naj takoj preneha jemati deferipron in vsa druga zdravila, ki bi lahko povzročila nevtropenijo. Bolniku svetujte, naj omeji stike z ljudmi in tako zmanjša tveganje za okužbo. Nemudoma po diagnozi nevtropenije izvedite preiskavo kompletne krvne slike s številom belih krvničk, korigiranim za nukleirane eritrocite, številom nevtrofilcev in trombocitov. Te preiskave ponavljajte vsak dan. Priporočljivo je, da se po okrevanju od nevtropenije opravljajo tedenske preiskave kompletne krvne slike, števila belih krvničk, nevtrofilcev in trombocitov tri tedne zaporedoma. S tem se zagotovi, da bolnik popolnoma okreva. Če se hkrati z nevtropenijo pojavijo kakršnikoli znaki okužbe, je treba odvzeti kužnine za kulturo, opraviti primerne diagnostične postopke ter vpeljati primerno zdravljenje.

Za agranulocitozo (ANC < 0,5 x 10⁹/l)

Upoštevajte zgornja navodila in dajajte ustrezno zdravljenje, kot so npr. granulocitne kolonije stimulirajoči faktor. Zdravljenje pričnite na dan odkritja dogodka, nato pa ga dajajte dnevno, dokler se stanje ne popravi. Zagotovite izolacijo bolnika in bolnika hospitalizirajte, če je to klinično indicirano.

O ponovni uporabi zdravila je na voljo malo podatkov. Zato se v primeru nevtropenije ponovna uporaba ne priporoča. V primeru agranulocitoze je ponovna uporaba kontraindicirana.

Karcinogenost/mutagenost

Glede na rezultate genotoksičnosti se ne izključuje možnosti karcinogenega delovanja deferiprona (glejte poglavje 5.3).

Plazemske koncentracije Zn²⁺

Priporočljivo je spremljanje plazemske koncentracije Zn²⁺ in tudi dopolnjevanje v primeru pomanjkanja.

Bolniki, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem

Ni podatkov o uporabi deferiprona pri bolnikih, ki so pozitivni za HIV oziroma imajo drugače prizadet imunski sistem. Deferipron je povezan z nevtropenijo in agranulocitozo, zato se zdravljenja ne sme uvesti pri bolnikih, ki imajo prizadet imunski sistem, razen če potencialne koristi prevladajo nad tveganji.

Bolniki z motnjami v delovanju jeter oziroma ledvic in fibrozo jeter

O uporabi deferiprona pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo jetrno okvaro podatki niso na voljo (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo ali hudo okvarjenim delovanjem jeter je potrebna previdnost. Pri teh populacijah bolnikov je treba med zdravljenjem z deferipronom spremljati delovanje ledvic in jeter. Če se vrednost serumske alanin-aminotransferaze (ALT) neprekinjeno zvišuje, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z deferipronom.

Pri bolnikih s talasemijo je dokazana povezava med fibrozo jeter in prekomerno količino železa v telesu in/ali hepatitisom C. Posebno pozorno je potrebno preveriti, da je keliranje železa pri bolnikih s hepatitisom C optimalno. Pri teh bolnikih je priporočljivo pazljivo histološko nadzorovanje jeter.

Sprememba barve urina

Bolnike je potrebno poučiti o možnosti, da lahko njihov urin postane rdečkasto rjav obarvan zaradi izločanja kompleksa železo-deferipron.

Nevrološke motnje

Nevrološke motnje so opazili pri otrocih, ki so jih nekaj let zdravili z več kot 2,5-kratnim najvišjim priporočenim odmerkom, opazili pa so jih tudi pri standardnih odmerkih deferiprona. Predpisovalci zdravila se morajo zavedati, da uporaba odmerkov, večjih od 100 mg/kg/dan, ni priporočljiva. Če se pojavijo nevrološke motnje, je treba prenehati z uporabo deferiprona (glejte poglavji 4.8 in 4.9).

Sočasna uporaba z drugimi kelatorji železa

Za sočasno zdravljenje se je treba odločati na podlagi vsakega posameznega primera. Odziv bolnika na zdravljenje je treba periodično ocenjevati in pozorno spremljati pojav neželenih učinkov. Pri sočasnem zdravljenju z deferipronom in deferoksaminom so poročali o smrtnih žrtvah in življenjsko nevarnih situacijah, ki jih povzročajo agranulocitoze. Sočasno zdravljenje z deferoksaminom ni priporočljivo, če je monoterapija s katerim koli kelatorjem ustrezna ali če feritin v serumu pade pod 500 µg/l. O sočasni uporabi deferiprona in deferasiroksa so na voljo le omejeni podatki, zato je potrebna previdnost pri odločanju o uvedbi takega zdravljenja.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaradi neznanega mehanizma nastanka nevtropenije, ki jo povzroči deferipron, bolniki ne smejo jemati zdravil, povezanih z nevtropenijo, ali takšnih, ki lahko povzročijo agranulocitozo (glejte poglavje 4.3).

Ker pa se deferipron veže na kovinske katione, obstaja možnost interakcij med deferipronom in zdravili s trivalentnimi kationi, kot so antacidi, ki vsebujejo aluminijeve spojine. Zato ni priporočljivo sočasno jemanje antacidov, ki vsebujejo aluminijeve spojine, in deferiprona.

Varnost sočasne uporabe deferiprona in vitamina C ni preučena. Na podlagi poročil o možni interakciji med deferoksaminom in vitaminom C se svetuje dodatna previdnost pri sočasnem dajanju deferiprona in vitamina C.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega potenciala deferiprona (glejte poglavje 5.3) je priporočljivo, da ženske v rodni dobi med zdravljenjem z zdravilom Deferiprone Lipomed in še 6 mesecev po zaključku zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo in preprečijo zanositev.

Za moške je priporočljivo, da med zdravljenjem z zdravilom Deferiprone Lipomed in še 3 mesece po zaključku zdravljenja uporabljajo učinkovito kontracepcijo in ne zaplodijo otroka.

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi deferiprona pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv deferiprona na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za človeka ni znano.

Nosečnicam je treba svetovati, naj nemudoma prenehajo jemati deferipron (glejte poglavje 4.3).

Dojenje

Ni znano, ali se deferipron izloča v materino mleko. Na živalih ni bilo izvedenih prenatalnih in postnatalnih študij vpliva na sposobnost razmnoževanja. Deferiprona ne smejo jemati doječe matere. Če je zdravljenje neizogibno, je treba prenehati z dojenjem (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Učinki na plodnost ali zgodnji razvoj ploda pri živalih niso bili zabeleženi (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejše omenjeni stranski učinki med terapijo pri kliničnem testiranju z deferipronom pri več kot 10 % vseh pacientov so bili slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu in kromaturija. Najhujši stranski učinek pri kliničnih testiranjih z deferipronom je bila agranulocitoza, določena z absolutno količino nevtrofilcev manjšo od $0,5 \times 10^9/l$, do katere je prišlo pri približno 1% pacientov. Manj hude epizode nevtropenije so bile opažene pri približno 5 % pacientov.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti v skladu z naslednjimi skupinami pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Klasifikacija po organskih sistemih	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		agranulocitoza nevtropenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije
Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit	
Bolezni živčevja		glavobol	
Bolezni prebavil	bruhanje navzea abdominalna bolečina	driska	
Bolezni kože in podkožja			izpuščaj koprivnica
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v sklepih	
Bolezni sečil	kromaturija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	
Preiskave		povišane vrednosti jetrnih encimov	

Opis izbranih neželenih učinkov

Najresnejši neželen učinek zdravljenja v kliničnem preskušanju deferiprona je bila agranulocitoza (vrednost nevtrofilcev $< 0,5 \times 10^9/l$) s pojavnostjo 1,1 % (0,6 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let zdravljenja) (glejte poglavje 4.4). Združeni podatki iz kliničnih preskušanj, pridobljeni pri bolnikih s sistemsko preobremenitvijo z železom, kažejo, da se je 63 % primerov agranulocitoze pojavilo v prvih šestih mesecih zdravljenja, 74 % v prvem letu in 26 % po enem letu zdravljenja. Mediana časa do pojava prve epizode agranulocitoze je bila 190 dni (v razponu od 22 dni do 17,6 let), mediana trajanja v kliničnih preskušanjih pa je bila 10 dni. Smrtni izid so opazili pri 8,3 % epizod agranulocitoze iz kliničnih preskušanj in izkušenj v obdobju trženja, o katerih so poročali.

Opažena pojavnost manj resne oblike nevtropenije (vrednost nevtrofilcev $< 1,5 \times 10^9/l$) je 4,9 % (2,5 pojavov bolezni na 100 bolnikov-let). To stopnjo je potrebno upoštevati v kontekstu osnovno povečane pojavnosti nevtropenije pri bolnikih s talasemijo, predvsem pri tistih s hipersplenizmom.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, je bila opažena tudi driska, večinoma blaga in prehodnega značaja. Učinki na prebavila so pogostejši na začetku zdravljenja z deferipronom in v večini primerov izzvenijo v nekaj tednih, ne da bi prekinili zdravljenje. Pri nekaterih bolnikih je koristno zmanjšati odmerek deferiprona in ga nato zopet zvišati na predhodni odmerek. Pri bolnikih, ki so se zdravili z deferipronom, so poročali tudi o artropatijah, ki so variirale od blage bolečine v enem ali več sklepih do resnega artritisa z izcedkom in znatno omejeno gibljivostjo. Blage artropatije so na splošno prehodne.

Povečana količina serumskih encimov v jetrih je bila opažena pri nekaterih pacientih, ki jemljejo deferipron. Pri večini teh bolnikov je bilo povečanje asimptomatsko in prehodno. Vrednosti so se vrnila na osnovno raven brez prekinitve zdravljenja ali zmanjšanja odmerka deferiprona (glejte poglavje 4.4).

Pri nekaterih bolnikih je prišlo do napredovanja fibroze, povezane s povečanjem obremenitve z železom ali s hepatitisom C.

Pri manjšem številu bolnikov so pri jemanju deferiprona ugotovili nizke plazemske vrednosti cinka. Vrednosti so se normalizirale s peroralnim dopolnjevanjem cinka.

Nevrološke motnje (kot so cerebelarni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena psihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5-kratni največji priporočen odmerek 100 mg/kg/dan. V obdobju trženja zdravila so pri otrocih, ki so prejeli standardne odmerke deferiprona, poročali o epizodah hipotonije, nestabilnosti, nezmožnosti za hojo in hipertonijske z nezmožnostjo gibanja udov. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona (glejte poglavji 4.4 in 4.9).

Varnostni profil sočasnega zdravljenja (deferiprona in deferoksamina), ki so ga opazili v kliničnih preskušanjih, pri izkušnjah v času trženja zdravila ali v objavljeni literaturi, se je skladal s tistim, ki je značilen za monoterapijo.

Podatki iz združenih varnostnih podatkov iz kliničnih preskušanj (1343 bolnikov-let izpostavljenosti monoterapiji s deferipronom in 244 bolnikov-let izpostavljenosti deferipronu in deferoksaminu) so pokazali statistično značilne razlike ($p < 0,05$) v pojavnosti neželenih učinkov glede na organske sisteme, in sicer za »srčne bolezni«, »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil«. Pojavnost »bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva« in »bolezni sečil« je bila nižja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo, medtem ko je bila pojavnost »srčnih bolezni« višja med kombinirano terapijo kot med monoterapijo. Višja stopnja »srčnih bolezni«, o katerih so poročali med kombinirano terapijo, v primerjavi z monoterapijo, je verjetno posledica večje pojavnosti obstoječih srčnih bolezni pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano terapijo. Pri bolnikih s kombiniranim zdravljenjem je potrebno skrbno spremljanje srčnih dogodkov (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pojavnost neželenih učinkov pri 18 otrocih in 97 odraslih, zdravljenih s kombinirano terapijo, se med starostnima skupinama ni bistveno razlikovala, razen v pojavnosti artropatije (11,1 % pri otrocih v primerjavi z 0 % pri odraslih, $p = 0,02$). Ocena stopnje reakcij na 100 bolnikov-let izpostavljenosti je pokazala, da je le stopnja driske bistveno višja pri otrocih (11,1) kot pri odraslih (2,0, $p = 0,01$).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih akutnega prevelikega odmerjanja. Nevrološke motnje (kot so cerebralni simptomi, diplopija, lateralni nistagmus, upočasnjena psihomotorika, premikanje rok in aksialna hipotonija) so opazili pri otrocih – prostovoljcih, ki so jim nekaj let predpisovali več kot 2,5-kratni največji priporočen odmerek, 100 mg/kg/dan. Nevrološke funkcije so se progresivno izboljšale po prekinitvi jemanja deferiprona.

V primeru prevelikega odmerjanja je potreben skrben klinični nadzor bolnika.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni, kelirajoča sredstva za zdravljenje akutnih zastrupitev z železom, oznaka ATC: V03AC02

Mehanizem delovanja

Učinkovina je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentatni ligand, ki železo veže v molarem razmerju 3:1.

Farmakodinamični učinki

Klinična preskušanja so pokazala, da je deferipron učinkovit pri spodbujanju izločanja železa in da lahko odmerek 25 mg/kg trikrat na dan prepreči naraščanje akumulacije železa (ocenjeno z merjenjem serumskega feritina) pri bolnikih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Podatki iz objavljene literature o raziskavah ravnovesja železa pri bolnikih s talasemijo major kažejo, da je uporaba zdravila deferipron sočasno z deferoksamonom (sočasna uporaba obeh kelatorjev v istem dnevu, bodisi hkrati bodisi zaporedoma; npr. deferipron podnevi in deferoksamin ponoči) spodbuja večje izločanje železa kot samo uporaba ene vrste zdravila. Odmerki zdravila deferipron v teh študijah so se gibali v razponu od 50 do 100 mg/kg/dan in odmerki deferoksamina od 40 do 60 mg/kg/dan. Vendar pa ni zanesljivo, da bo terapija s keliranjem zaščitila organe pred poškodbami, ki jih povzroča železo.

Klinična učinkovitost in varnost

V študijah LA16-0102, LA-01 in LA08-9701 so primerjali učinkovitost zdravila deferipron in deferoksamina pri nadziranju serumskega feritina pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Deferipron in deferoksamin sta si bila enakovredna pri stabilizaciji ali zmanjševanju količine železa v telesu navkljub neprekinjeni transfuzijski aplikaciji železa pri teh pacientih (brez razlike v deležu pacientov z negativno tendenco pri serumskem feritinu med dvema obravnavanima skupinama pri analizi regresije; $p > 0,05$).

Tudi metoda magnetne resonance (MRI), T2*, je bila uporabljena za določitev količine miokardnega železa. Zaradi presežne količine železa pride do izgube signala pri MRI T2*, ki je odvisen od nasičenosti; na ta način povečana količina miokardnega železa zmanjša vrednosti MRI T2*. Miokardne vrednosti MRI T2*, ki znašajo manj kot 20 ms, kažejo, da gre za presežno količino železa v srcu. Povečanje MRI T2* med zdravljenjem nakazuje, da se železo odstranjuje iz srca. Ugotovljena je bila pozitivna odvisnost med vrednostmi MRI T2* in srčno funkcijo (izmerjeno z iztisnim deležem levega prekata (LVEF)).

V študiji LA16-0102 je bila primerjana učinkovitost deferiprona in deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine kardialnega železa in izboljševanju delovanja srca (izmerjeno z LVEF) pri pacientih s talasemijo, ki so odvisni od transfuzije. Naključno so izbrali 61 pacientov s presežno količino kardialnega železa, ki so se prej zdravili z deferoksaminom, da so nadaljevali z deferoksaminom (povprečen odmerek 43 mg/kg/dan; N=31) ali pa prešli na deferipron (povprečen odmerek 92 mg/kg/dan; N = 29). V času dvanajstmesečne študije se je deferipron izkazal za učinkovitejšega od deferoksamina pri zmanjševanju presežne količine železa v srcu. Prišlo je do izboljšanja v srčnem T2* za več kot 3 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z deferipronom v primerjavi s spremembo približno 1 ms pri pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom. Hkrati se je LVEF povečal z osnovnega nivoja za $3,07 \pm 3,58$ absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala deferipron, in za $0,32 \pm 3,38$ absolutnih enot (%) v skupini, ki je jemala deferoksamin (razlika med skupinama; $p = 0,003$).

Študija LA12-9907 je primerjala obstoj, pojav in napredovanje srčne bolezni pri 129 pacientih z veliko talasemijo, ki so jih vsaj 4 leta zdravili z deferipronom (N = 54) ali deferoksaminom (N = 75). Srčne mejne vrednosti so določili z ehokardiogramom, elektrokardiogramom in po klasifikaciji organizacije New York Heart Association ter smrti zaradi srčne bolezni. Znatna razlika v deležu pacientov s kardialno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni bila opažena (13 % pri deferipronu proti 16 % pri deferoksaminu). Pri pacientih s srčno disfunkcijo pri prvem ocenjevanju ni prišlo do poslabšanja srčnega statusa ($p = 0,245$), če so jih zdravili z deferipronom, v primerjavi s štirimi (33 %), ki so se zdravili z deferoksaminom. Do na novo ugotovljene srčne disfunkcije je prišlo pri 13 (20,6 %) pacientih, ki so jih zdravili z deferoksaminom in pri 2 (4,3 %) pacientih, ki so jemali deferipron in niso imeli srčne bolezni pri prvem ocenjevanju ($p = 0,013$). V celoti je prišlo do poslabšanja srčne disfunkcije pri manj pacientih, ki so jih zdravili z deferipronom, kot pri tistih, ki so jih zdravili z deferoksaminom v obdobju od prvega do zadnjega merjenja (4 % proti 20 %, $p = 0,007$).

Podatki iz objavljene literature se ujemajo z rezultati študij, kjer so ugotovili manj srčnih bolezni in/ali povečano stopnjo preživetja pri pacientih, ki so jemali deferipron namesto deferoksamina.

V randomiziranem, s placebom kontroliranem, dvojno slepim preskušanjem so ovrednotili učinek sočasnega zdravljenja z deferipronom in deferoksaminom pri bolnikih s talasemijo major, ki so pred tem prejeli standardno kelacijsko monoterapijo s podkožno injiciranim deferoksaminom, in so imeli blago do zmerno obremenitev srca z železom (miokardni T2 * od 8 do 20 ms). Po randomizaciji je 32 bolnikov prejelo deferoksamin (34,9 mg/kg/dan, 5 dni/teden) in deferipron (75 mg/kg/dan), 33 bolnikov pa je prejelo monoterapijo z deferoksaminom (43,4 mg/kg/dan, 5 dni/teden). Po enem letu zdravljenja v študiji so pri bolnikih, ki so prejeli sočasno kelacijsko zdravljenje, izmerili bistveno večje zmanjšanje feritina ($1574 \mu\text{g/l}$ do $598 \mu\text{g/l}$ s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z $1379 \mu\text{g/l}$ do $1146 \mu\text{g/l}$ pri monoterapiji z deferoksaminom pa $p < 0,001$), bistveno večje zmanjšanje miokardne preobremenitve z železom, ocenjeno s povečanjem MRI T2* ($11,7 \text{ ms}$ do $17,7 \text{ ms}$ s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z $12,4 \text{ ms}$ do $15,7 \text{ ms}$ pri monoterapiji z deferoksaminom, $p = 0,02$) in bistveno večje zmanjšanje koncentracije železa v jetrih, kar bilo prav tako ocenjeno s povečanjem MRI T2* ($4,9 \text{ ms}$ do $10,7 \text{ ms}$ s sočasnim zdravljenjem, v primerjavi z $4,2 \text{ ms}$ do $5,0 \text{ ms}$ pri monoterapiji z deferoksaminom, $p < 0,001$).

V študiji LA37-1111 je bil ocenjevan učinek enkratnega terapevtskega (33 mg/kg) in supratrapevtskega (50 mg/kg) peroralnega odmerka deferiprona na trajanje intervala QT pri zdravih preiskovancih. Največja razlika med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) terapevtskega odmerka in placeba je bila 3,01 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 5,01 ms), med povprečnimi vrednostmi (po metodi najmanjših kvadratov) supratrapevtskega odmerka in placeba pa 5,23 ms (enostranska 95-odstotna zgornja meja zaupanja: 7,19 ms). Ugotovljeno je bilo, da deferipron ne podaljšuje bistveno intervala QT.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Deferipron se hitro absorbira iz zgornjega dela prebavnega trakta. Najvišjo koncentracijo v serumu doseže 45 do 60 minut po enkratnem odmerku pri bolnikih, ki zdravilo vzamejo na tešče. Ta čas se pri bolnikih, ki so že jedli, lahko podaljša na 2 uri.

Po odmerku 25 mg/kg je bila najvišja vrednost koncentracije v serumu nižja pri bolnikih, ki so že jedli (85 $\mu\text{mol/l}$), kot pri bolnikih, ki so zdravilo vzeli na tešče (126 $\mu\text{mol/l}$); čeprav se absorpcija deferiprona ni zmanjšala, če je bolnik zdravilo vzel s hrano.

Biotransformacija

Deferipron se v glavnem presnavlja v konjugiran glukuronid. Ta presnovek nima sposobnosti vezave železa zaradi inaktivacije 3-hidroksilne skupine deferiprona. Najvišje koncentracije glukuronida v serumu nastopijo 2 do 3 ure po dajanju deferiprona.

Izločanje

Pri ljudeh se deferipron v glavnem izloča preko ledvic. Kot kažejo poročila, se od 75 % do 90 % zaužitega odmerka pojavi v urinu v prvih 24 urah, in sicer v obliki prostega deferiprona, glukuronidnega presnovka in kompleksa železo-deferipron. Poročali so tudi o spremenljivi količini izločanja v blatu. Pri večini bolnikov je razpolovna doba izločanja 2 do 3 ure.

Ledvična okvara

Opravljen je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja ledvic na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka deferiprona 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 4 skupine na podlagi ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (eGFR): zdravi prostovoljci (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), blaga ledvična okvara (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), zmerna ledvična okvara (eGFR 30- 59 ml/min/1,73 m²) in huda ledvična okvara (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-O-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma največjo koncentracijo (C_{max}) in površino pod krivuljo (AUC).

Ne glede na stopnjo ledvične okvare je bil odmerek deferiprona v večini izločen z urinom v prvih 24 urah v obliki deferipron-3-O-glukuronida. Pri sistemske izpostavljenosti deferipronu pomembnega učinka ledvične okvare niso opazili. Sistemska izpostavljenost neaktivnemu 3-O-glukuronidu je naraščala z zmanjševanjem eGFR. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagoditev režima odmerjanja deferiprona ni potrebna. Varnost in farmakokinetika deferiprona pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo nista znani.

Jetrna okvara

Opravljen je bilo odprto, nerandomizirano klinično preskušanje z vzporednima skupinama, da bi ocenili učinek okvarjenega delovanja jeter na varnost, prenašanje in farmakokinetiko enkratnega peroralnega odmerka deferiprona 33 mg/kg. Preskušanci so bili razvrščeni v 3 skupine na podlagi rezultata po razvrstitvi Child-Pugh: zdravi prostovoljci, blaga jetrna okvara (razred A: 5-6 točk) in zmerna jetrna okvara (razred B: 7-9 točk). Sistemska izpostavljenost deferipronu in njegovemu presnovku deferipron 3-O-glukuronidu je bila ocenjena s farmakokinetičnima parametroma C_{max} in AUC. Vrednost AUC deferiprona pri različnih skupinah se ni razlikovala, vrednost C_{max} pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro pa je bila zmanjšana za 20 % v primerjavi z zdravimi prostovoljci. V primerjavi preskušancev z blago ali zmerno okvaro z zdravimi prostovoljci je bila vrednost AUC deferipron-3-O-glukuronida zmanjšana za 10 % in vrednost C_{max} za 20 %. Pri enem bolniku z zmerno jetrno okvaro so opazili resen neželeni dogodek akutne poškodbe jeter in ledvic. Na podlagi rezultatov te študije pri bolnikih z blago ali zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagoditev režima odmerjanja deferiprona ni potrebna.

Vpliva hude jetrne okvare na farmakokinetiko deferiprona in deferiprona 3-O-glukuronida niso ovrednotili. Varnost in farmakokinetika deferiprona pri bolnikih s hudo jetrno okvaro nista znani.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinične študije so bile izvedene na živalih, in sicer na miših, podganah, kuncih, psih in opicah.

Najpogostejši odkriti pojavi pri živalih, neobremenjenih z železom, pri odmerku 100 mg/kg/dan in več, so bili hematološki učinki, kot npr. hipoceličnost kostnega mozga, znižano število belih krvničk, eritrocitov in/ali trombocitov v periferni krvi.

Pri odmerkih 100 mg/kg/dan in več so pri živalih, neobremenjenih z železom, zabeležili atrofije timusa, limfatičnih tkiv in mod ter hipertrofijo nadledvičnih žlez.

Študije o karcinogenem delovanju deferiprona pri živalih niso bile izvedene. Genotoksični potencial deferiprona je bil ocenjen v nizu preskusov *in vitro* ter *in vivo*. Pri deferipronu se niso pokazale neposredne mutagene lastnosti; pokazale pa so se klastogene lastnosti pri *in vitro* testih in pri živalih.

V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja pri brejih podganah in kuncih, ki niso bili obremenjeni z železom, je bil deferipron teratogen in embriotoksičen že pri odmerkih 25 mg/kg/dan. Na podganah, ženskega in moškega spola, ki niso bile obremenjene z železom in so prejemale deferipron peroralno v odmerkih do 75 mg/kg dvakrat dnevno 28 dni (samci) ali 2 tedna (samice) pred parjenjem, in do terminacije (samci) ali skozi zgodnjo gestacijo (samice), učinka na plodnost ali zgodnji razvoj ploda ni bilo zaznati. Pri samicah je pri vseh odmerkih učinek na estrogenski cikel zamaknil čas parjenja.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja v prenatalnem in postnatalnem obdobju pri živalih niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza
premreženi natrijev karmelozat
brezvodni koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza
magnezijev stearat

Obloga

hipromeloza
makrogol 6000
titanov dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/PVC-PVDC v škatlah po 100 filmsko obloženih tablet

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Nemčija
Telefon: +49 7621 1693 472
Faks: +49 7621 1693 474
E-pošta: lipomed@lipomed.com

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/18/1310/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum odobritve: 20. september 2018
Datum zadnjega podaljšanja:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v vsaki državi članici, v kateri je zdravilo Deferiprone Lipomed na trgu, zagotoviti, da bodo vsi bolniki/skrbniki, za katere se pričakuje, da bodo uporabljali to zdravilo, prejeli kartico za bolnika, katere besedilo je del zunanje ovojnine.

Kartica za bolnika mora vsebovati naslednja ključna sporočila (celotno besedilo je v Prilogi IIIA dovoljenja za promet):

- za povečanje ozaveščenosti bolnika o pomembnosti rednega spremljanja števila nevrotrofilcev med jemanjem zdravila Deferiprone Lipomed,
- za povečanje ozaveščenosti bolnika o pomembnosti katerih koli simptomov okužbe med jemanjem zdravila Deferiprone Lipomed,
- opozorilo za ženske v rodni dobi, da ne smejo zanositi, saj lahko deferipron resno škoduje njihovem nerojenemu otroku.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Deferiprone Lipomed 500 mg filmsko obložene tablete
deferipron

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg deferiprona.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

100 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za peroralno uporabo

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/18/1310/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Deferiprone Lipomed 500 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOTI

1. IME ZDRAVILA

Deferiprone Lipomed 500 mg filmsko obložene tablete
deferipron

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lipomed GmbH

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

KARTICA ZA BOLNIKA

((Sprednja stran ovojnine)) KARTICA ZA BOLNIKA Pomembna varnostna opozorila za bolnike, ki jemljejo zdravilo Deferiprone Lipomed Zdravnik, ki je predpisal zdravilo: _____ Telefon: _____	((Zadnja stran ovojnine)) Nosečnost, plodnost, dojenje Zdravila Deferiprone Lipomed ne jemljite, če ste noseči, poskušate zanositi ali dojite. Zdravilo Deferiprone Lipomed lahko resno škoduje otroku. Če med zdravljenjem z zdravilom Deferiprone Lipomed zanosite ali dojite, takoj obvestite zdravnika in poiščite zdravniško pomoč. Za ženske v rodni dobi je priporočljivo, da med zdravljenjem z zdravilom Deferiprone Lipomed in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Za moške je priporočljivo, da med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Pri zdravniku se pozanimajte, katera metoda je za vas najprimernejša.
((Notranjost 1)) Spremljanje števila belih krvničk med jemanjem zdravila Deferiprone Lipomed Obstaja majhna možnost, da med jemanjem zdravila Deferiprone Lipomed pride do agranulocitoze (zelo nizko število belih krvničk), ki lahko vodi do resne okužbe. Čeprav se agranulocitoza pojavi le pri 1 do 2 od 100 bolnikov, je pomembno, da redno opravljate krvne teste.	((Notranjost 2)) Poskrbite za naslednje: 1. Prvo leto zdravljenja z deferipronom redno hodite na preiskave za spremljanje krvne slike, nato pa tako pogosto, kot vam priporoči zdravnik. 2. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo..

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Deferiprone Lipomed 500 mg filmsko obložene tablete deferipron

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- Zložljivemu pakiranju je priložena kartica, ki je namenjena bolniku. Kartico izpolnite, natančno preberite in nosite s sabo. To kartico pokažite zdravniku, če se pri vas pojavijo simptomi okužbe, kot je zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Deferiprone Lipomed in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deferiprone Lipomed
3. Kako jemati zdravilo Deferiprone Lipomed
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Deferiprone Lipomed
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Deferiprone Lipomed in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Deferiprone Lipomed vsebuje učinkovino deferipron. Zdravilo Deferiprone Lipomed je kelator železa – vrsta zdravila, ki iz telesa odstrani odvečno železo.

Zdravilo Deferiprone Lipomed se uporablja za zdravljenje prenasíčenosti z železom, ki jo povzročijo pogoste transfuzije krvi pri bolnikih s talasemijo major, če je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ali nezadostna.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Deferiprone Lipomed

Ne jemljite zdravila Deferiprone Lipomed

- če ste alergični na deferipron ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če ste kdaj imeli ponavljajoče se epizode nevtropenije (znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
- če ste kdaj imeli agranulocitozo (zelo znižana koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi);
- če trenutno jemljete zdravila, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Druga zdravila in zdravilo Deferiprone Lipomed«);
- če ste noseči ali dojite.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Najresnejši neželeni učinek, ki se lahko pojavi ob jemanju zdravila Deferiprone Lipomed, je zelo nizka koncentracija belih krvničk (nevtrofilcev) v krvi. Takšno stanje, znano tudi kot huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali zdravilo Deferiprone Lipomed v kliničnih preskušanjih. Bele krvničke pomagajo braniti pred okužbo, zato lahko zaradi nizke koncentracije nevtrofilcev tvegate resno in življenjsko nevarno okužbo. Zdravnik vam bo naročil, da morate med zdravljenjem z zdravilom Deferiprone Lipomed redno na krvne preiskave za spremljanje nevtropenije (za preverjanje števila belih krvnih celic), ki vam jih bodo opravili morda celo vsak teden. Zelo pomembno je, da redno opravite vse te teste. Glejte kartico za bolnika, ki je priložena temu zložljivemu pakiranju. Če se pri vas pojavijo kakršni koli simptomi okužbe, kot so zvišana telesna temperatura, vneto grlo ali gripi podobni simptomi, takoj poiščite zdravniško pomoč. V 24 urah je treba preveriti število belih krvnih celic, da bi prepoznali morebitno agranulocitozo.

Če ste HIV pozitivni ali je delovanje vaših jeter ali ledvic hudo okvarjeno, vam bo zdravnik morda priporočil dodatne preiskave.

Zdravnik vas bo tudi napotil na preiskave, s katerimi bo nadzoroval obremenitev telesa z železom. Poleg tega vas bo morda napotil na biopsijo jeter.

Pred začetkom jemanja zdravila Deferiprone Lipomed se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Druga zdravila in zdravilo Deferiprone Lipomed

Ne jemljite zdravil, za katera je znano, da povzročajo nevtropenijo ali agranulocitozo (glejte poglavje »Ne jemljite zdravila Deferiprone Lipomed«). Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Sočasno z zdravilom Deferiprone Lipomed ne jemljite antacidov na osnovi aluminija.

Pred jemanjem vitamina C ob zdravilu Deferiprone Lipomed se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Deferiprone Lipomed lahko škoduje nerojenemu otroku, če se uporablja pri nosečnicah. Zdravila Deferiprone Lipomed ni dovoljeno uporabljati med nosečnostjo, razen če je to nujno potrebno. Če ste noseči ali zanosite med zdravljenjem z zdravilom Deferiprone Lipomed, nemudoma poiščite zdravniško pomoč.

Tako za ženske kot tudi moške bolnike je priporočljivo, da pri svoji spolni aktivnosti upoštevajo posebne previdnostne ukrepe, če obstaja kakršna koli možnost zanositve: za ženske v rodni dobi je priporočljivo, da med zdravljenjem z zdravilom Deferiprone Lipomed in še 6 mesecev po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Za moške je priporočljivo, da med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito kontracepcijo. O tem se pogovorite z zdravnikom.

Ne jemljite zdravila Deferiprone Lipomed, če dojite. Glejte kartico za bolnika, priloženo temu zložljivemu pakiranju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

To zdravilo nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Zdravilo Deferiprone Lipomed vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto, kar v bistvu pomeni, da je „brez natrija“.

3. Kako jemati zdravilo Deferiprone Lipomed

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Količina zdravila Deferiprone Lipomed, ki ga boste jemali, je odvisna od vaše telesne mase. Običajen odmerek je 25 mg/kg trikrat na dan; s tem se doseže skupen dnevni odmerek 75 mg/kg. Skupni dnevni odmerek ne sme preseči 100 mg/kg. Prvi odmerek vzemite zjutraj, drugi odmerek opoldne, tretjega pa zvečer. Deferiprone Lipomed lahko jemljete s hrano ali brez. Zdravilo Deferiprone Lipomed se boste morda lažje spomnili vzeti, če ga boste jemali ob obrokih.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Deferiprone Lipomed, kot bi smeli

Ni poročil o akutnem prevelikem odmerjanju deferiprona. Če ste po nesreči vzeli večji odmerek od predpisanega, obvestite svojega zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Deferiprone Lipomed

Zdravilo Deferiprone Lipomed bo najbolj učinkovito, če ne boste pozabili vzeti niti enega odmerka. Če pozabite na odmerek, ga vzemite takrat, ko se na to spomnite, naslednji odmerek pa po običajnem razporedu. Če izpustite več kot en odmerek, ne vzemite dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljene odmerke, ampak nadaljujte po običajnem razporedu. Dnevni odmerki ne spreminjajte, ne da bi se o tem najprej posvetovali s svojim zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Najresnejši neželeni učinek jemanja zdravila Deferiprone Lipomed je zelo nizka koncentracija belih krvnih celic (nevtrofilcev). To stanje, znano kot huda nevtropenija ali agranulocitoza, se je pojavilo pri 1 do 2 od 100 ljudi, ki so jemali deferipron v kliničnih preskušanjih. Nizko število belih krvnih celic je lahko povezano s hudo in potencialno življenjsko ogrožajočo okužbo. Če se pojavijo simptomi okužbe, kot so: zvišana telesna temperatura, boleče grlo ali gripi podobni simptomi, to takoj sporočite svojemu zdravniku.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- trebušne bolečine
- slabost
- bruhanje
- rdečkastorjav urin

Če se pri vas pojavita slabost ali bruhanje, bo morda pomagalo, če vzamete zdravilo Deferiprone Lipomed skupaj s hrano. Sprememba barve urina se pogosto pojavi, vendar ni škodljiva.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- nizka koncentracija belih krvničk (agranulocitoza in nevtropenija)
- glavobol
- driska
- povečanje vrednosti jetrnih encimov
- utrujenost
- povečanje apetita

Neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče določiti iz razpoložljivih podatkov):

- alergijske reakcije, vključno s kožnim izpuščajem in koprivnico

Bolečine in otekanje sklepov se lahko pojavijo v razponu od blagih bolečin v enem ali več sklepih do hudih bolečin, ki ovirajo gibljivost. V večini primerov so bolečine izginile, medtem ko so bolniki nadaljevali z jemanjem deferiprona.

Dodatni neželeni učinki pri otrocih

V obdobju trženja zdravila so pri otrocih, ki so prostovoljno nekaj let prejeli več kot dvakraten največji priporočeni odmerek 100 mg/kg/dan, pa tudi pri otrocih, ki so prejeli standardni odmerek, poročali o nevroloških motnjah (kot so tremor, motnje pri hoji, dvojni vid, neželeno krčenje mišic in težave s koordinacijo gibanja). Ti simptomi so se pri njih popravili po prekinitvi jemanja deferiprona.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Deferiprone Lipomed

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na ovojnini in škatli poleg oznake EXP. Datum izteka roka uporabnosti je zadnji dan navedenega meseca.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Deferiprone Lipomed

Učinkovina je deferipron. Vsaka filmsko obložena tableta vsebuje 500 mg deferiprona.

Druge sestavine so:

Jedro tablete: hipromeloza, premreženi natrijev karmelozat (glejte poglavje »Zdravilo Deferiprone Lipomed vsebuje natrij«), brezvodni koloidni silicijev dioksid, mikrokristalna celuloza, magnezijev stearat.

Obloga: hipromeloza, makrogol 6000, titanov dioksid.

Izgled zdravila Deferiprone Lipomed in vsebina pakiranja

Deferiprone Lipomed 500 mg filmsko obložene tablete so bele do sivobeke gladke ovalne filmsko obložene tablete. Tablete imajo zarezo, po kateri se lahko prepolovijo. Deferiprone Lipomed je na voljo v pretisnih omotih po 100 filmsko obloženih tablet.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Nemčija
Telefon: +49 7621 1693 472
Faks: +49 7621 1693 474
E-pošta: lipomed@lipomed.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.