

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferiprone Lipomed 500 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg deferipron.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Hvid til off-white, blank, oval, filmovertrukket tablet. Tabletten er 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm og har delekærv. Tabletten kan deles i to lige store doser.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Deferiprone Lipomed monoterapi er indiceret til behandling af jernophobning hos talassæmi-patienter, hvor nuværende kelationsterapi er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

Deferiprone Lipomed i kombination med et andet kelerende stof (se pkt. 4.4) er indiceret til behandling af talassæmi-patienter, hvor monoterapi med et andet jernkelerende stof er utilstrækkelig eller hvor forebyggelse eller behandling af livstruende konsekvenser af jernophobning (hovedsagelig i hjertet) kræver hurtig eller intensiv korrektion (se pkt. 4.2).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Deferipron-behandling bør indledes og opretholdes af en læge, der har erfaring i behandling af patienter med talassæmi.

Dosering

Deferipron indgives som regel oralt med 25 mg/kg legemsvægt tre gange dagligt for en total daglig dosis på 75 mg/kg legemsvægt. Dosering pr. kilogram legemsvægt bør beregnes til nærmeste halve tablet. Se nedenstående skemaer for anbefalede doser for legemsvægt i 10 kg trin.

For at opnå en dosis på ca. 75 mg/kg/dag edet antal tabletter, der foreslås i følgende skemaer til patientens kropsvægt. Eksempler på legemsvægt i 10 kg trin er anført.

Doseringskema for Deferiprone Lipomed 500 mg filmovertrukne tabletter

Kropsvægt (kg)	Samlet daglig dosis (mg)	Dosis (mg, tre gange daglig)	Antal tabletter (tre gange daglig)
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

En total daglig dosis på over 100 mg/kg kropsvægt kan ikke anbefales, da der muligvis er en øget risiko for bivirkninger (se pkt. 4.4, 4.8 og 4.9).

Dosisjustering

Hvor effektiv Deferiprone Lipomed er til at reducere kroppens jernophobning påvirkes direkte af doseringen, og hvor stor jernophobningen er. Efter påbegyndelse af Deferiprone Lipomed -behandling anbefales det, at koncentrationerne af serumferritin eller andre indikatorer for jernophobning i kroppen overvåges hver anden til tredje måned for at vurdere den langsigtede effektivitet af et kelationsregimen til styring af jernophobning i kroppen. Dosisjusteringer bør skræddersys til de enkelte patienters respons og terapeutiske mål (vedligeholdelse eller reduktion af kroppens jernbelastning). Afbrydelse af behandling med deferipron bør overvejes, hvis serumferritin falder under 500 mikrog./l.

Dosisjusteringer ved anvendelse sammen med andre jernkelerende stoffer

Hos patienter, hvor monoterapi er utilstrækkelig, kan Deferiprone Lipomed anvendes sammen med deferoxamin med en standarddosis (75 mg/kg/dag), men bør ikke overstige 100 mg/kg/dag.

I tilfælde af jerninduceret hjertesvigt bør Deferiprone Lipomed med 75-100 mg/kg/dag tilføjes til behandlingen med deferoxamin. Det anbefales at rådføre sig med produktinformationen for deferoxamin.

Samtidig brug af jernkelerende stoffer frarådes hos patienter, hvis serumferritin falder under 500 µg/l på grund af risikoen for overdreven jernfjernelse (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Nyreinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let, moderat eller svær nyreinsufficiens (se pkt. 5.2). Deferiprone Lipomeds sikkerhed og farmakokinetik hos patienter med nyresygdom i slutstadiet er ikke kendt.

Leverinsufficiens

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Deferiprone Lipomeds sikkerhed og farmakokinetik hos patienter med svær leverinsufficiens er ikke kendt.

Pædiatrisk population

Der er begrænsede data til rådighed om brugen af deferipron til børn i alderen fra 6 til 10 år og ingen data om brug af deferipron til børn under 6 år.

Indgivelsesmåde

Til oral anvendelse.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
- Tidligere gentagen forekomst af neutropeni.
- Tidligere forekomst af agranulocytose.
- Graviditet (se pkt. 4.6).
- Amning (se pkt. 4.6).
- Da mekanismen for neutropeni fremkaldt af deferipron ikke er kendt, bør patienterne ikke indtage medicin, der vides at være forbundet med neutropeni, eller medicin, der kan medføre agranulocytose (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Neutropeni/agranulocytose

Deferipron har vist sig at forårsage neutropeni, herunder agranulocytose (se pkt. 4.8 ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger”). Patientens absolutte neutrofil-tal (ANC) skal kontrolleres hver uge under det første års behandling. For patienter, som ikke har fået afbrudt behandlingen med deferipron i løbet af det første år på grund af fald i neutrofil-tallet, kan perioden mellem kontrol af det absolutte neutrofil-tal efter et års behandling med deferipron forlænges til patientens blodtransfusionsinterval (hver 2.-4. uge).

Ændringen fra ugentlig kontrol af det absolutte neutrofil-tal til kontrol på tidspunktet for transfusionsbesøgene efter 12 måneders behandling med deferipron skal tilpasses den enkelte patient efter lægens vurdering af patientens forståelse for de nødvendige foranstaltninger med henblik på risikominimering under behandlingen (se pkt. 4.4 nedenfor).

Ved kliniske studier har ugentlig monitorering af neutrofil-tallet vist sig effektivt til identifikation af tilfælde af neutropeni og agranulocytose. Agranulocytose og neutropeni forsvinder normalt, når behandlingen med deferipron seponeres, men der har været rapporter om tilfælde af agranulocytose med dødelig udgang. Hvis patienten udvikler en infektion under behandlingen med deferipron, skal behandlingen omgående seponeres, og det absolutte neutrofil-tal skal kontrolleres hurtigst muligt. Neutrofil-tallet skal derefter kontrolleres hyppigere.

Patienterne skal have besked på at henvende sig til deres læge, hvis de oplever symptomer, der kan tyde på infektion (såsom feber, ondt i halsen og influenzalignende symptomer). Deferipron seponeres omgående, hvis patienten får en infektion.

Forslag til behandling af tilfælde af neutropeni er angivet nedenfor. Det anbefales, at en sådan behandlingsprotokol er på plads, før der indledes patientbehandling med deferipron.

Behandling med deferipron bør ikke indledes, hvis patienten har neutropeni. Risikoen for agranulocytose og neutropeni er højere, hvis ANC-tallet i udgangspunktet er mindre end $1,5 \times 10^9/l$.

I tilfælde af neutropeni ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ og $> 0,5 \times 10^9/l$)

Giv patienten besked på omgående at ophøre med indtagelsen af deferipron og alle øvrige lægemidler, som muligvis kan forårsage neutropeni. Patienten bør rådes til at begrænse kontakten med andre personer for at reducere risikoen for infektion. Indhent en komplet blodstælling (CBC) med leukocyttal (WBC) korrigeret for tilstedeværelse af kerneindeholdende erythrocytter, et neutrofil-tal og et trombocyt-tal umiddelbart efter diagnosticering af tilfældet og gentag dernæst daglig. Det anbefales, at der efter restitution efter neutropeni fortsat indhentes ugentlige CBC, WBC, neutrofil- og trombocyt-tal i tre på hinanden følgende uger for at sikre, at patienten er helt restitueret. Dersom der udvikler sig tegn på infektion samtidigt med neutropenien, skal de aktuelle dyrkninger og diagnostiske procedurer gennemføres, og en egnet behandlingsplan påbegyndes.

I tilfælde af agranulocytose ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$)

Følg ovenstående retningslinjer og sørg for passende behandling, så som granulocytolonistimulerende faktor, som indledes samme dag som tilfældet identificeres. Indgiv dette daglig, indtil tilstanden er afhjulpet. Sørg for beskyttende isolation og indlæg patienten på sygehus, hvis det er klinisk indiceret.

Der er begrænsede informationer tilgængelige vedrørende *rechallenge*. I tilfælde af neutropeni kan *rechellange* derfor ikke anbefales. I tilfælde af agranulocytose er *rechallenge* kontraindiceret.

Carcinogenitet/mutagenicitet

I betragtning af genotoksicitetsresultaterne kan en carcinogen virkning af deferipron ikke udelukkes (se pkt. 5.3).

Plasma Zn^{2+} koncentration

Det anbefales at kontrollere plasma Zn^{2+} koncentrationen og tilføje ekstra i tilfælde af mangel.

Hiv-positive eller på anden vis immunudsatte patienter

Der findes ingen tilgængelige data om anvendelse af deferipron på patienter, som er hiv-positive eller på anden vis har et defekt immunforsvar. Eftersom deferipron kan forbindes med neutropeni og agranulocytose, bør behandling af patienter med svækket immunforsvar ikke indledes, medmindre de mulige fordele overstiger de mulige risici.

Nyre- eller leverinsufficiens og leverfibrose

Der foreligger ingen tilgængelige informationer om anvendelsen af deferipron hos patienter med nyresygdom i slutstadiet eller svær leverinsufficiens (se pkt. 5.2). Der skal udvises forsigtighed hos patienter med nyresygdom i slutstadiet eller svær leverinsufficiens. Nyre- og leverfunktion bør overvåges hos disse patientpopulationer, mens de er i behandling med deferipron. Hvis der forekommer vedvarende forøgelse af serumalanin-aminotransferase (ALAT), bør det overvejes at seponere behandlingen med deferipron.

Hos talassæmi-patienter er der en forbindelse mellem leverfibrose og jernophobning og/eller hepatitis C. Der skal udvises særlig forsigtighed for at sikre, at jernkæleringen hos patienter med hepatitis C er optimal. Hos disse patienter anbefales omhyggelig overvågning af leverhistologien.

Misfarvning af urinen

Patienterne skal informeres om, at deres urin kan udvise en rødlig/brunlig misfarvning på grund af udskillelsen af jerndeferipronkompleks.

Neurologiske forstyrrelser

Neurologiske forstyrrelser er observeret hos børn, som i flere år frivilligt har fået ordineret mere end 2,5 gange den maksimalt anbefalede dosis, men er også observeret ved standarddoser af deferipron. Ordinerende læger mindes om, at brugen af doser over 100 mg/kg/dag frarådes. Anvendelse af deferipron bør ophøre, hvis der observeres neurologiske forstyrrelser (se pkt. 4.8 og 4.9).

Kombineret brug sammen med andre jernkelerende stoffer

Brugen af kombinationsterapi bør overvejes i hvert enkelt tilfælde. Respons på behandling bør vurderes jævnlige, og forekomsten af bivirkninger bør overvåges nøje. Dødsfald og livstruende situationer (forårsaget af agranulocytose) er rapporteret med deferipron i kombination med deferoxamin. Kombinationsterapi med deferoxamin frarådes, når monoterapi med et af de kelerende stoffer er tilstrækkelig, eller når serumferritin falder under 500 µg/l. Der foreligger kun begrænsede data om den kombinerede brug af deferipron og deferasirox, og der skal udvises forsigtighed, når det overvejes at anvende en sådan kombination.

Hjælpstoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet og er således stort set natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da mekanismen for neutropeni fremkaldt af deferipron ikke er kendt, bør patienterne ikke indtage medicin, der vides at være forbundet med neutropeni, eller medicin, der kan medføre agranulocytose (se pkt. 4.3).

Da deferipron binder sig til metalkationer, er der dog mulighed for interaktioner mellem deferipron og trivalente kationafhængige lægemidler, såsom aluminium-baserede antacida. Det kan derfor ikke anbefales, at indtage aluminium-baserede antacida og deferipron samtidigt.

Sikkerheden ved samtidig anvendelse af deferipron og C-vitamin er ikke blevet formelt undersøgt. Baseret på de rapporterede utilsigtede interaktioner, der kan forekomme mellem deferoxamin og C-vitamin, bør der udvises forsigtighed ved samtidig indgivelse af deferipron og C-vitamin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraktion til mænd og kvinder

Som følge af deferiprons genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) anbefales det, at kvinder i den fertile alder anvender sikker kontraktion og undgår at blive gravide, mens de behandles med Deferiprone Lipomed, og i 6 måneder efter behandlingen er gennemført.

Det anbefales, at mænd anvender sikker kontraktion og ikke gør deres kvindelige partner gravid, mens de får Deferiprone Lipomed og i 3 måneder efter behandlingen er gennemført.

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af deferipron hos gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ikke kendt.

Gravide kvinder skal informeres om øjeblikkeligt at stoppe med at tage deferipron (se pkt. 4.3).

Amning

Det vides ikke, om deferipron udskilles i modermælk. Der er ikke udført prænatale eller postnatale reproduktionsstudier hos dyr. Deferipron må ikke anvendes af ammende mødre. Hvis behandling ikke kan undgås, skal amningen stoppes (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Der er ikke observeret nogen virkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling hos dyr (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Opsummering af sikkerhedsprofilen

De bivirkninger, der hyppigst er blevet rapporteret i løbet af behandling med deferipron i kliniske studier var kvalme, opkastning, mavesmerter og kromaturi, som blev rapporteret hos mere end 10% af patienterne. Den alvorligste bivirkning rapporteret i kliniske studier med deferipron var agranulocytose, defineret som et absolut neutrofilital på mindre end $0,5 \times 10^9/l$, som opstod hos ca. 1% af patienterne. Mindre alvorlige anfald af neutropeni blev rapporteret hos ca. 5% af patienterne.

Bivirkninger i tabelform

Bivirkningerne er anført nedenfor i henhold til systemorganklasse og hyppighed med den følgende hyppighedsgruppering: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), meget sjælden ($< 1/10\ 000$), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Systemorganklasse	Meget almindelig	Almindelig	Hyppighed ikke kendt
Blod og lymfesystem		Agranulocytose Neutropeni	
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktioner
Metabolisme og ernæring		Øget appetit	
Nervesystemet		Hovedpine	
Mave-tarmkanalen	Opkastning Kvalme Abdominal smerter	Diarré	
Hud og subkutane væv			Udslæt Urticaria
Knogler, led, muskler og bindevæv		Artralgi	
Nyrer og urinveje	Kromaturi		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed	
Undersøgelser		Forhøjede leverenzzymer	

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

De mest alvorlige bivirkninger, der er rapporteret ved kliniske studier med deferipron, er agranulocytose (neutrofilital $< 0,5 \times 10^9/l$) med en forekomst på 1,1% (0,6 tilfælde pr. 100 patient-års-behandling) (se pkt. 4.4). Data fra poolede kliniske studier med patienter med systemisk jernophobning viser, at 63% af episoderne med agranulocytose forekom inden for de første seks måneders behandling, 74% inden for det første år og 26% efter et års behandling. Mediantiden til den første episode med agranulocytose var 190 dage (22 dage-17,6 år) og medianvarigheden var 10 dage i kliniske forsøg. Der blev observeret dødsfald i 8,3% af de rapporterede episoder med agranulocytose fra kliniske forsøg og efter markedsføring.

Den observerede forekomst af den mindre alvorlige form for neutropeni (neutrofilital $< 1,5 \times 10^9/l$) er 4,9% (2,5 tilfælde pr. 100 patient-år). Denne frekvens bør betragtes i forbindelse med den underliggende forhøjede forekomst af neutropeni hos talassæmi-patienter, specielt hos patienter med hypersplenisme.

Tilfælde af diarré, som oftest lette og forbigående, er blevet rapporteret hos patienter, der er behandlet med deferipron. Gastrointestinale virkninger ses hyppigere i begyndelsen af behandlingen, og hos de fleste patienter ophører de inden for nogle få uger, uden at behandlingen seponeres. Hos nogle patienter kan det være gavnligt at reducere deferipron-dosis og dernæst skalere den tilbage op til den tidligere dosis. Artroser, der strakte sig fra lettere smerter i et eller flere led og op til alvorlig arthritis med effusion og signifikant funktionsnedsættelse er ligeledes blevet rapporteret hos patienter, der har modtaget behandling med deferipron. Lettere artroser er generelt forbigående.

Øgede niveauer af serumleverenzym er blevet rapporteret hos nogle patienter, der tager deferipron. Hos flertallet af disse patienter var forøgelsen asymptomatisk og forbigående og vendte tilbage til baseline, uden seponering eller dosisnedsættelse af deferipron (se pkt. 4.4).

Nogle patienter fik progression af fibrosen, forbundet med en øgning af jernophobningen eller hepatitis C.

Lave plasmazinkniveauer er blevet forbundet med deferipron hos et mindre antal patienter. Niveauerne blev normaliseret med supplerende oral zinktilførsel.

Der er observeret neurologiske forstyrrelser (såsom cerebellare symptomer, diplopi, lateral nystagmus, nedsat psykomotorisk tempo, håndbevægelser og aksial hypotoni) hos børn, som igennem flere år frivilligt har fået ordineret mere end 2,5 gange den maksimalt anbefalede dosis på 100 mg/kg/dag. Episoder med hypotoni, ustabilitet, manglende evne til at gå og hypertoni med manglende evne til at bevæge lemmerne er rapporteret hos børn efter markedsføringen ved standarddoser af deferipron. De neurologiske forstyrrelser svandt gradvist efter seponering af deferipron (se pkt. 4.4 og 4.9).

Sikkerhedsprofilen for kombinationsterapi (med deferipron og deferoxamin), der er observeret i kliniske studier, erfaring efter markedsføring og publicerede data, stemmer overens med den sikkerhedsprofil, som er karakteristisk for monoterapi.

Data fra den poolede sikkerhedsdatabase fra kliniske studier (1 343 patientårs eksponering for deferipron monoterapi og 244 patientårs eksponering for deferipron og deferoxamin) viste statistisk signifikante ($p < 0,05$) forskelle i forekomsten af bivirkninger baseret på systemorganklassen "Hjerte", "Knogler, led, muskler og bindevæv" samt "Nyrer og urinveje". Forekomsten af bivirkninger i systemorganklassen "Knogler, led, muskler og bindevæv" og "Nyrer og urinveje" var lavere under kombinationsterapi end monoterapi, hvorimod forekomsten af bivirkninger i systemorganklassen "Hjerte" var højere under kombinationsterapi end monoterapi. Den højere forekomst af bivirkninger i systemorganklassen "Hjerte", rapporteret under kombinationsterapi end monoterapi, skyldtes muligvis den højere forekomst af allerede eksisterende hjertesygdomme hos patienter, som fik kombinationsterapi. Omhyggelig monitorering af hjertetilfælde hos patienter, der fik kombinationsterapi, er berettiget (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Forekomsten af bivirkninger hos 18 børn og 97 voksne behandlet med kombinationsterapi var ikke signifikant forskellig mellem de to aldersgrupper, undtagen i forekomsten af artrose (11,1 % hos børn vs. ingen hos voksne, $p=0,02$). Vurdering af antallet af reaktioner pr. 100 patientårs eksponering viste, at kun forekomsten af diarré var signifikant højere hos børn (11,1) end hos voksne (2,0, $p=0,01$).

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om tilfælde af akut overdosering. Der er dog observeret neurologiske forstyrrelser (såsom cerebellare symptomer, diplopi, lateral nystagmus, nedsat psykomotorisk tempo, håndbevægelser og aksial hypotoni) hos børn, som igennem flere år frivilligt har fået ordineret mere end 2,5 gange den maksimalt anbefalede dosis på 100 mg/kg dagligt. De neurologiske forstyrrelser svandt gradvist efter seponering af deferipron.

I tilfælde af en overdosering er tæt lægelig supervision af patienten nødvendig.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre terapeutiske produkter, jernkelerende stoffer, ATC-kode: V03AC02

Virkningsmekanisme

Det aktive stof er deferipron (3-hydroxy-1,2-dimetylpyridin-4-et), en bidentat ligand, som binder sig til jern i molarforholdet 3:1.

Farmakodynamisk virkning

Kliniske studier har vist, at deferipron er effektivt til fremme af jernudskillelse, og at en dosis på 25 mg/kg tre gange daglig kan forebygge progression af jernakkumulation vurderet ved serumferritin hos patienter med transfusions-afhængig talassæmi. Publicerede data om jernbalancestudier hos talassæmi-patienter viser, at brugen af deferipron samtidig med deferoxamin (samtidig administration af begge kelerende stoffer på samme dag enten samtidigt eller sekventielt, f.eks. deferipron om dagen og deferoxamin om aftenen), fremmer større jernudskillelse end med kun ét af disse lægemidler. Doserne af deferipron i disse studier lå mellem 50 og 100 mg/kg/dag og doserne af deferoxamin mellem 40 og 60 mg/kg/dag. Kelationsterapi beskytter dog ikke nødvendigvis mod jerninduceret organskade.

Klinisk virkning og sikkerhed

Studierne LA16-0102, LA-01 og LA08-9701 sammenlignede deferiprons' virkning med deferoxamins virkning til styring af serumferritin hos transfusionsafhængige talassæmi-patienter. Deferipron og deferoxamin var ækvivalente med hensyn til at fremme en nettostabilisering eller reduktion af kroppens jernophobning, til trods for den kontinuerlige jernindgivelse via transfusion hos disse patienter (ingen forskel i andelen af patienter med en negativ tendens i serumferritin mellem de to behandlingsgrupper ved regressionsanalyse; $p > 0,05$).

Der blev også anvendt en MR-skanningsmetode, T2*, til at kvantificere myokardial jernophobning. Jernophobning forårsager koncentrationsafhængig MRI T2*-signaltab. Følgelig reducerer øget myokardial jern de myokardiale MRI T2*-værdier. Myokardial MRI T2*-værdier på mindre end 20 ms indikerer jernophobning i hjertet. En stigning i MRI T2* på behandling indikerer, at jern fjernes fra hjertet. En positiv sammenhæng mellem MRI T2*-værdier og hjertefunktion (som målt ved venstre ventrikulære uddrivningsfraktion (eller LVEF)) er blevet dokumenteret.

Studie LA16-0102 sammenlignede deferiprons virkning med deferoxamins virkning mht. reduktion af kardial jernophobning og forbedring af hjertefunktionen (som målt med LVEF) hos transfusionsafhængige talassæmi-patienter. 61 patienter med jernophobning i hjertet, som tidligere blev behandlet med deferoxamin, blev randomiseret til at fortsætte med deferoxamin (gennemsnitlig dosis på 43 mg/kg/dag; N=31) eller skifte til deferipron (gennemsnitlig dosis på 92 mg/kg/dag; N=29). I studiets 12-måneders-forløb var deferipron superior til deferoxamin mht. reduktion af kardial jernophobning. Der var en forbedring i kardial T2* på mere end 3 ms hos patienter behandlet med deferipron sammenlignet med en forandring på ca. 1 ms hos patienter behandlet med deferoxamin. På samme tidspunkt var LVEF steget fra baseline med $3,07 \pm 3,58$ absolutte enheder (%) hos deferipron-gruppen og med $0,32 \pm 3,38$ absolutte enheder (%) hos deferoxamin-gruppen (forskel mellem grupperne: $p=0,003$).

Studie LA12-9907 sammenlignede overlevelse, forekomst af kardial sygdom samt progression af kardial sygdom hos 129 talassæmi-patienter, som blev behandlet i mindst 4 år med deferipron (N=54) eller deferoxamin (N=75). Kardiale *endpoints* blev vurderet ved brug af ekkokardiogram, elektrokardiogram, New York Heart Association-klassificering og dødsfald som følge af kardial sygdom. Der var ingen signifikant forskel i procentdelen af patienter med kardial dysfunktion ved første vurdering (13% for deferipron vs. 16% for deferoxamin). Ved første vurdering oplevede ingen af patienterne med kardial dysfunktion, som blev behandlet med deferipron, sammenlignet med fire (33%) behandlet med deferoxamin en forværring af deres kardiale status ($p=0,245$). Nyligt diagnosticeret kardial dysfunktion opstod hos 13 (20,6%) deferoxamin-behandlede patienter og hos 2 (4,3%) deferipron-behandlede patienter, som var fri for hjertesygdomme ved første vurdering ($p=0,013$). Generelt viste færre deferipron-behandlede patienter end deferoxamin-behandlede patienter en forværring af den kardiale dysfunktion fra første vurdering til sidste vurdering (4% vs. 20%, $p=0,007$).

Publicerede data stemmer overens med resultaterne fra-studiet, der påviste færre hjertesygdomme og/eller forøget overlevelse hos deferipron-behandlede patienter end hos dem, der blev behandlet med deferoxamin.

Et randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindt studie vurderede effekten af samtidig behandling med deferipron og deferoxamin hos talassæmi-patienter, der tidligere havde fået standard kelationsmonoterapi med sukutan deferoxamin og som havde mild til moderat jernophobning i hjertet (myokardial T2* fra 8 til 20 ms). Efter randomisering fik 32 patienter deferoxamin (34,9 mg/kg/dag i 5 dage/uge) og deferipron (75 mg/kg/dag), og 33 patienter fik deferoxamin monoterapi (43,4 mg/kg/dag i 5 dage/uge). Efter 1 års studiebehandling havde patienter, som fik samtidig kellationsterapi, oplevet en signifikant større reduktion i serumferritin (1 574 $\mu\text{g/l}$ til 598 $\mu\text{g/l}$ med samtidig terapi vs. 1 379 $\mu\text{g/l}$ til 1 146 $\mu\text{g/l}$ med deferoxamin monoterapi, $p<0,001$), signifikant større reduktion i myokardial jernophobning bedømt ved en stigning i MRI T2* (11,7 ms til 17,7 ms med samtidig terapi vs. 12,4 ms til 15,7 ms med deferoxamin monoterapi, $p=0,02$) og signifikant større reduktion i jernkoncentrationen i leveren, også bedømt ved en stigning i MRI T2* (4,9 ms til 10,7 ms ved samtidig terapi vs. 4,2 ms til 5,0 ms med deferoxamin monoterapi, $p<0,001$).

Studie LA37-1111 udførtes for at vurdere virkningen af en enkelt terapeutisk (33 mg/kg) eller supraterapeutisk (50 mg/kg) oral dosis af deferipron på varigheden af hjertets QT-interval hos raske forsøgspersoner. Den maksimale forskel mellem middelværdierne (beregnet ved mindste kvadraters (LS) metode) ved den terapeutiske dosis og placebo var 3,01 ms (95% ensidet øvre konfidensgrænse (UCL): 5,01 ms), og mellem middelværdierne (beregnet ved mindste kvadraters metode) ved den supraterapeutiske dosis og placebo var 5,23 ms (95% ensidet UCL: 7,19 ms). Det konkluderedes, at deferipron ikke fremkaldte nogen signifikant forlængelse af QT-intervallet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Deferipron absorberes hurtigt fra den øverste del af gastrointestinalkanalen. Maksimal serumkoncentration ses 45 til 60 minutter efter en enkelt dosis hos fastende patienter, men kan være forsinket til 2 timer hos patienter, der har indtaget føde.

Efter en dosis på 25 mg/kg er der detekteret lavere spidskoncentrationer i serum hos patienter, der havde indtaget føde (85 mikromol/l) end ved fastende tilstand (126 mikromol/l), selv om der ikke var noget fald i mængden af absorberet deferipron, da det blev givet sammen med føde.

Biotransformation

Deferipron metaboliseres primært til et glukuronidkonjugat. Denne metabolit mangler jernbindingsevne på grund af inaktivering af 3-hydroxy-gruppen i deferipron. Spidskoncentrationer i serum for glukuronidet forekommer 2 til 3 timer efter indgivelse af deferipron.

Elimination

Hos mennesker udskilles deferipron hovedsageligt via nyrerne. 75% til 90% af den indtagne dosis rapporteres som værende genfundet i urinen i løbet af de første 24 timer i form af frit deferipron, glukuronidmetabolitten og jerndeferipronkompleks. Der er rapporteret en variabel mængde udskillelse via fæces. Halveringstiden hos de fleste patienter er 2 til 3 timer.

Nyreinsufficiens

Et åbent, ikke-randomiseret klinisk studie med parallelle grupper blev udført med henblik på at vurdere effekten af nyreinsufficiens på sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik for en enkelt oral dosis på 33 mg/kg deferipron. Forsøgsdeltagerne blev opdelt i 4 grupper ud fra estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR): raske frivillige (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73m²), let nyreinsufficiens (eGFR 60-89 ml/min/1,73m²), moderat nyreinsufficiens (eGFR 30-59 ml/min/1,73m²) og svær nyreinsufficiens (eGFR 15-29 ml/min/1,73m²). Systemisk eksponering for deferipron og dets metabolit deferipron 3-O-glucuronid blev vurderet med de farmakokinetiske (PK) parametre maksimal koncentration (C_{\max}) og arealet under kurven (AUC).

Uanset graden af nyreinsufficiens blev størstedelen af deferipron-dosen udskilt i urinen som deferipron 3-O-glucuronid over de første 24 timer. Der sås ingen signifikant effekt af nyreinsufficiensen på den systemiske eksponering for deferipron. Den systemiske eksponering for det inaktive 3-O-glucuronid steg med faldende eGFR. Ud fra resultaterne af dette studie er justering af deferipron-dosisregimet ikke nødvendig hos patienter med nyreinsufficiens. Sikkerhed og farmakokinetik for deferipron hos patienter med nyresygdom i slutstadiet er ikke kendt.

Leverinsufficiens

Et åbent, ikke-randomiseret klinisk studie med parallelle grupper blev udført med henblik på at vurdere effekten af leverinsufficiens på sikkerhed, tolerabilitet og farmakokinetik for en enkelt oral dosis på 33 mg/kg deferipron. Forsøgsdeltagerne blev inddelt i 3 grupper ud fra Child-Pugh-klassifikationsscoren: raske frivillige, let leverinsufficiens (klasse A: 5-6 point) og moderat leverinsufficiens (klasse B: 7-9 point). Systemisk eksponering for deferipron og dets metabolit deferipron 3-O-glucuronid blev vurderet med PK-parametrene C_{\max} og AUC. Deferipron-AUC'erne var de samme i de forskellige behandlingsgrupper, men C_{\max} var 20 % lavere hos forsøgsdeltagere med let eller moderat leverinsufficiens sammenlignet med raske frivillige. Deferipron-3-O-glucuronids AUC var 10 % lavere og C_{\max} 20 % lavere hos forsøgsdeltagere med let eller moderat leverinsufficiens sammenlignet med raske frivillige. Der sås en alvorlig bivirkning med akut lever- og nyreskade hos én forsøgsdeltager med moderat leverinsufficiens. Ud fra resultaterne af dette studie er der ikke behov for justering af deferipron-dosisregimet hos patienter med let eller moderat leverinsufficiens.

Svær leverinsufficiens' indflydelse på deferiprons og deferipron 3-*O*-glucuronids farmakokinetik er ikke evalueret. Sikkerheden og farmakokinetikken for deferipron hos patienter med svær leverinsufficiens er ikke kendt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Der er udført non-kliniske studier på dyrearter såsom mus, rotter, kaniner og hunde samt aber.

Det hyppigste fund hos ikke jernbelastede dyr i doser på 100 mg/kg/dag og derover var hæmatologiske virkninger, såsom hypocellularitet i knoglemarven og nedsat antal hvide blodlegemer, røde blodlegemer og/eller trombocytter i perifert blod.

Ved doser på 100 mg/kg/dag eller derover hos ikke-jernbelastede dyr blev der rapporteret om atrofi i thymus, lymfoide væv og testis samt hypertrofi i binyrerne.

Der er ikke gennemført carcinogenitetsstudier med deferipron på dyr. Deferiprons genotoksiske potentiale blev evalueret i en række *in vitro*- og *in vivo*-studier. Deferipron udviste ikke direkte mutagene egenskaber; men det udviste klastogene egenskaber i *in vitro*-analyser og hos dyr.

Deferipron var teratogent og embryotoksisk ved reproduktionsstudier hos ikke-jernbelastede drægtige rotter og kaniner i doser så lave som 25 mg/kg/dag. Der blev ikke observeret nogen virkninger på fertilitet eller tidlig fosterudvikling hos ikke-jernbelastede han- og hunrotter, som fik deferipron oralt i doser på op til 75 mg/kg 2 gange daglig i 28 dage (hanner) eller 2 uger (hunner) før parring og til aflivning (hanner) eller under tidlig drægtighed (hunner). Hos hunner forsinkede en virkning på brunstcyklus tiden til bekræftet parring ved alle testede doser.

Der er ikke gennemført prænatale og postnatale reproduktionsstudier på dyr.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

Tabletterne

Hypromellose
Croscarmellosematrium
Silica, kolloid vandfri
Mikrokrystallinsk cellulose
Magnesiumstearat

Overtræk

Hypromellose
Macrogol 6000
Titandioxid

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Aluminium/PVC-PVDC-blistre i æsker med 100 filmovertrukne tabletter

6.6 Regler for destruktion

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Tyskland
Tlf.: +49 7621 1693 472
Faxnr.: +49 7621 1693 474
E-mail: lipomed@lipomed.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1310/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første godkendelse: 20. september 2018
Dato for seneste fornyelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (jf. bilag I: Produktresumé; pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal i at alle de medlemsstater, hvor Deferiprone Lipomed markedsføres, sikre, at alle patienter/omsorgspersoner, der forventes at anvende Deferiprone Lipomed, modtager et patientkort sammen med den ydre emballage

Patientkortet skal indeholde følgende vigtige sikkerhedsinformationer (den fuldstændige tekst findes i bilag IIIA i markedsføringstilladelsen)

- for at øge patientens bevidsthed om vigtigheden af regelmæssig monitorering af neutrofil-tallet under behandling med Deferiprone Lipomed
- for at øge patientens bevidsthed om betydningen af ethvert symptom på infektion, under behandling med Deferiprone Lipomed
- for at advare kvinder i den fødedygtige om ikke at blive gravide, da deferipron kan skade det udfødte barn alvorligt.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferiprone Lipomed 500 mg filmovertrukne tabletter
deferipron

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg deferipron.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/18/1310/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Deferiprone Lipomed 500 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Deferiprone Lipomed 500 mg filmovertrukne tabletter
deferipron

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Lipomed GmbH

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

PATIENTKORT

<p>((Forside))</p> <p>PATIENTKORT</p> <p>Vigtige sikkerhedsinformationer til patienter, der tager Deferiprone Lipomed</p> <p>Ordinerende læge: _____</p> <p>Telefonnr.: _____</p>	<p>((Bagside))</p> <p>Graviditet, frugtbarhed, amning</p> <p>Du må ikke tage Deferiprone Lipomed, hvis du er gravid, forsøger at blive gravid eller ammer. Deferiprone Lipomed kan skade dit barn alvorligt. Hvis du er gravid eller ammer under behandlingen med Deferiprone Lipomed, skal du underrette din læge og straks få medicinsk rådgivning.</p> <p>Det anbefales, at kvinder i den fertile alder bruger effektive præventionsmidler under behandlingen med Deferiprone Lipomed og i 6 måneder efter den sidste dosis. Det anbefales, at mænd bruger effektive præventionsmidler under behandlingen og i 3 måneder efter den sidste dosis. Spørg din læge, hvilken metode der er bedst egnet til dig.</p>
<p>((Inderside 1))</p> <p>Kontrol af hvide blodceller ved behandling med Deferiprone Lipomed</p> <p>Der er en meget lille risiko for, at du kan udvikle agranulocytose (meget lavt antal hvide blodceller), mens du tager Deferiprone Lipomed, hvilket kan medføre alvorlig infektion. Selvom agranulocytose kun forekommer hos 1 til 2 ud af 100 behandlede, er det vigtigt at overvåge dit blod regelmæssigt.</p>	<p>((Inderside 2))</p> <p>Husk at gøre følgende:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Få foretaget en blodprøve hver uge i det første år, du er i behandling med deferipron, og derefter så ofte, som din læge anbefaler.2. Søg straks læge, hvis du får symptomer på infektion som f.eks. feber, ondt i halsen eller influenzalignende symptomer. Antallet af hvide blodlegemer skal kontrolleres inden for et døgn for at opdage potentiel agranulocytose.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Deferiprone Lipomed 500 mg filmovertrukne tabletter deferipron

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.
- I foldeæskan finder du et patientkort. Udfyld kortet og læs det omhyggeligt. Sørg for altid at have det på dig. Vis dette kort til lægen, hvis du udvikler symptomer på infektion, f.eks. feber, ondt i halsen eller influenzalignende symptomer.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deferiprone Lipomed
3. Sådan skal du tage Deferiprone Lipomed
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Deferiprone Lipomed indeholder det aktive stof deferipron. Deferiprone Lipomed er en jernchelator, dvs. en type medicin, der fjerner overskydende jern fra kroppen.

Deferiprone Lipomed bruges til at behandle jernophobning som følge af hyppige blodtransfusioner hos talassæmi-patienter, hvor nuværende kelationsterapi er kontraindiceret eller utilstrækkelig.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Deferiprone Lipomed

Tag ikke Deferiprone Lipomed

- hvis du er overfølsom over for deferipron eller et af de øvrige indholdsstoffer i denne medicin (angivet i punkt 6)
- hvis du har haft gentagne episoder med neutropeni (et lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler))
- hvis du har haft agranulocytose (et meget lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler)).
- hvis du tager medicin, der vides at kunne forårsage neutropeni eller agranulocytose (se punktet "Anden medicin og Deferiprone Lipomed")
- hvis du er gravid eller ammer.

Advarsler og forsigtighedsregler

De alvorligste bivirkninger, som kan fremkomme, mens du tager Deferiprone Lipomed, er et meget lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler). Denne tilstand, som kaldes svær neutropeni eller agranulocytose, optrådte hos 1 til 2 ud af 100 personer, som tog deferiproni kliniske studier. Da hvide blodlegemer hjælper med at bekæmpe infektioner, vil et lavt antal neutrofiler udsætte dig for en risiko for at udvikle en alvorlig eller evt. livstruende infektion. Din læge vil bede dig om at få taget en blodprøve for at undersøge for neutropeni (kontrollere antallet af hvide blodlegemer) regelmæssigt, så ofte som hver uge, mens du behandles med Deferiprone Lipomed. Det er meget vigtigt, at du overholder alle disse aftaler. Se patientkortet i foldeæskan. Fortæl det straks til din læge, hvis der fremkommer symptomer på infektion, såsom feber, ondt i halsen eller influenzalignende symptomer. Søg straks læge, hvis du får symptomer på infektion som f.eks. feber, ondt i halsen eller influenzalignende symptomer. Antallet af hvide blodlegemer skal kontrolleres inden for et døgn for at opdage potentiel agranulocytose.

Hvis du er hiv-positiv, eller hvis din lever- eller nyrefunktion er kraftigt nedsat, kan din læge anbefale yderligere undersøgelser.

Din læge vil også bede dig møde til undersøgelser for at kontrollere din krops jernbelastning. Derudover kan han eller hun måske bede dig få taget nogle leverbiopsier.

Tal med din læge eller apoteket, inden du begynder at tage Deferiprone Lipomed.

Brug af anden medicin sammen med Deferiprone Lipomed

Du må ikke tage medicin, der vides at forårsage neutropeni eller agranulocytose (se pkt. "Tag ikke Deferiprone Lipomed"). Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

Tag ikke aluminiumbaserede syreneutraliserende midler, samtidig med at du tager Deferiprone Lipomed.

Kontakt din læge eller apoteket, før du tager ascorbinsyre (C-vitamin) sammen med Deferiprone Lipomed.

Graviditet og amning

Deferiprone Lipomed kan forårsage skade på ufødte børn, hvis det bruges af gravide kvinder. Deferiprone Lipomed må ikke bruges under graviditeten, medmindre det er klart nødvendigt. Hvis du er gravid eller du bliver gravid under behandlingen med Deferiprone Lipomed, skal du straks søge medicinsk rådgivning.

Det anbefales, at både kvindelige og mandlige patienter tager særlige sikkerhedsforanstaltninger under deres seksuelle aktivitet, hvis der er nogen mulighed for, at en graviditet kan opstå: Det anbefales, at kvinder i den fertile alder bruger effektive præventionsmidler under behandlingen med Deferiprone Lipomed, og i 6 måneder efter den sidste dosis. Det anbefales, at mænd bruger effektive præventionsmidler under behandlingen, og i 3 måneder efter den sidste dosis. Dette skal drøftes med lægen. Brug ikke Deferiprone Lipomed, hvis du ammer. Referér venligst til det patientkort, der er påsat denne æske.

Brug ikke Deferiprone Lipomed, hvis du ammer. Referér venligst til informationskortet til patient/plejer i foldeæskan.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Dette lægemiddel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Deferiprone Lipomed indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet og er således stort set natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Deferiprone Lipomed

Tag altid denne medicin nøjagtigt efter lægens anvisning. Spørg lægen eller apoteket, hvis du er i tvivl. Den mængde Deferiprone Lipomed, du tager, afhænger af din vægt. Den normale dosis er 25 mg/kg, 3 gange daglig, for en total daglig dosis på 75 mg/kg. Den totale daglige dosis bør ikke overstige 100 mg/kg. Tag den første dosis om morgenen. Tag den anden dosis midt på dagen. Tag den tredje dosis om aftenen. Deferiprone Lipomed kan tages med eller uden mad; det kan dog være lettere for dig at huske at tage, hvis du tager det sammen med dine måltider.

Hvis du har taget for meget Deferiprone Lipomed

Der foreligger ingen indberetninger om akut overdosering meddeferipron. Hvis du ved en fejltagelse har indtaget mere end den anbefalede dosis, skal du kontakte din læge.

Hvis du har glemt at tage Deferiprone Lipomed

Deferiprone Lipomed er mest effektivt, hvis du ikke springer nogen doser over. Hvis du har sprunget en dosis over, skal du tage den så snart, du kommer i tanker om det, og så tage den næste dosis til det normalt planlagte tidspunkt. Hvis du springer mere end én dosis over, må du ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for glemte enkeltdoser, du skal blot fortsætte efter den normale behandlingsplan. Foretag ikke ændringer i den daglige dosering, uden først at have talt med lægen.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Den alvorligste bivirkning ved Deferiprone Lipomed er et meget lavt antal hvide blodlegemer (neutrofiler). Denne tilstand, der betegnes som alvorlig neutropeni eller agranulocytose, er forekommet hos 1 til 2 ud af 100 patienter, som har taget Deferiprone Lipomed i studier med patienter. Et lavt antal hvide blodlegemer kan være forbundet med en alvorlig og måske livstruende infektion. Kontakt straks din læge, hvis du har symptomer på infektion såsom feber, ondt i halsen eller influenzalignende symptomer.

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede):

- mavesmerter
- kvalme
- opkastning
- rødbrun misfarvning af urinen

Hvis du får kvalme eller kaster op, kan det måske hjælpe at indtage Deferiprone Lipomed sammen med mad. Misfarvet urin er en meget almindelig bivirkning og er ikke skadelig.

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede):

- lavt antal hvide blodlegemer (agranulocytose og neutropeni)
- hovedpine
- diarré
- stigning i leverenzymmer
- træthed
- forøget appetit

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke skønnes fra de tilgængelige data):

- allergiske reaktioner som f.eks. hududslæt eller nældefeber

Ledsmerter og hævelse spændende fra let smerte i et eller flere led til alvorlig funktionsnedsættelse. I de fleste tilfælde forsvandt smerten, selv om patienterne fortsatte med at tage deferipron.

Hos børn kan endvidere ses følgende bivirkninger

Der er efter markedsføring af deferipron rapporteret neurologiske forstyrrelser (såsom tremor, gangforstyrrelser, dobbeltsyn, ufrivillige muskelsammentrækninger, problemer med bevægelseskoordination) er rapporteret hos børn, som igennem flere år frivilligt har fået ordineret mere end 2 gange den maksimalt anbefalede dosis på 100 mg/kg/dag, og er også observeret hos børn ved standarddoser af deferipron. Disse symptomer forsvandt, når børnene ophørte med at tage deferipron.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25 °C.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og blisterpakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Deferiprone Lipomed indeholder:

Aktivt stof: deferipron. Hver filmovertrukket tablet indeholder 500 mg deferipron.

Øvrige indholdsstoffer:

Tabletterne: Hypromellose

Croscarmellosenatrium (se punkt 2 "Deferiprone Lipomed indeholder natrium")

Silica, kolloid vandfri

Mikrokrystallinsk cellulose

Magnesiumstearat

Tabletvertræk: Hypromellose, macrogol 6 000, titandioxid.

Udseende og pakningsstørrelser

Deferiprone Lipomed 500 mg tabletter er hvide til off-white, blanke, ovale filmovertrukne tabletter. Tabletterne er forsynet med rille og kan brækkes over i to dele. Deferiprone Lipomed er pakket i blisterpakninger. En pakke indeholder 100 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Indehaver af markedsføringstilladelse:

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Tyskland

Tlf.: +49 7621 1693 472

Faxnr.: +49 7621 1693 474

E-mail: lipomed@lipomed.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.