

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## **1. NAZIV LIJEKA**

Deferipron Lipomed 500 mg filmom obložene tablete

## **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg deferiprona.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Filmom obložena tableta.

Bijela do bjelkasta filmom obložena tableta ovalnog oblika i sjajne površine. Dimenzije tablete su 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm i ima razdjelnu crtu. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

## **4. KLINIČKI PODACI**

### **4.1 Terapijske indikacije**

Monoterapija lijekom Deferipron Lipomed indicirana je za liječenje preopterećenja željezom u bolesnika s talasemijom major kada je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ili neodgovarajuća.

Deferipron Lipomed u kombinaciji s drugim kelatorom (vidjeti dio 4.4.) indiciran je kod bolesnika s talasemijom major kada je monoterapija s bilo kojim kelatorom željeza neučinkovita ili kada prevencija ili liječenje posljedica preopterećenja željezom opasnih po život (uglavnom srčano preopterećenje) opravdava brzu ili intenzivnu korekciju (vidjeti dio 4.2).

### **4.2 Doziranje i način primjene**

Terapiju deferipronom treba započeti i provoditi liječnik iskusan u liječenju bolesnika s talasemijom.

#### Doziranje

Deferipron se obično daje u dozi od 25 mg/kg tjelesne težine, peroralno, tri puta na dan, do ukupne dnevne doze od 75 mg/kg tjelesne težine. Dozu po kilogramu tjelesne težine treba izračunati do najbliže doze koja se postiže primjenom polovice tablete. Preporučene doze prema tjelesnoj težini, s porastom za po 10 kg, vidjeti u tablicama u nastavku.

Za određivanje doze od oko 75 mg/kg/dan, koristiti preporučeni broj tableta naveden u sljedećoj tablicama prema tjelesnoj težini bolesnika. Prikazani su primjeri tjelesne težine s porastom za po 10 kg.

***Tablica doziranja za Deferipron Lipomed 500 mg filmom obložene tablete***

<b>Tjelesna težina (kg)</b>	<b>Ukupna dnevna doza (mg)</b>	<b>Doza (mg, tri puta/dan)</b>	<b>Broj tableta (tri puta/dan)</b>
20	1 500	500	1,0
30	2 250	750	1,5
40	3 000	1 000	2,0
50	3 750	1 250	2,5
60	4 500	1 500	3,0
70	5 250	1 750	3,5
80	6 000	2 000	4,0
90	6 750	2 250	4,5

Ukupna dnevna doza iznad 100 mg/kg tjelesne težine se ne preporučuje zbog potencijalnog povećanog rizika od nuspojava (vidjeti dijelove 4.4, 4.8, i 4.9).

***Prilagodba doze***

Učinak lijeka Deferipron Lipomed na snižavanje razine željeza u tijelu izravno je ovisan o dozi i stupnju preopterećenja željezom. Nakon započinjanja terapije lijekom Deferipron Lipomed preporučuje se praćenje koncentracija feritina u serumu, ili drugih pokazatelja opterećenja tijela željezom, svaka dva do tri mjeseca, radi procjene dugotrajne učinkovitosti režima kelacije u svrhu kontrole opterećenja tijela željezom. Prilagodbe doza treba raditi prema bolesnikovom individualnom odgovoru na liječenje i terapijskim ciljevima (održavanje ili snižavanje opterećenja tijela željezom). Ako mjerenja feritina u serumu padnu ispod 500 µg/l treba razmotriti prekid terapije deferipronom.

***Prilagodbe doza kada se koristi s drugim kelatorima željeza***

Kod bolesnika kod kojih je monoterapija neodgovarajuća, Deferipron Lipomed može se koristiti s deferoksaminom u standardnoj dozi (75 mg/kg/dan) ali doza ne bi smjela prijeći 100 mg/kg/dan.

U slučaju zatajenja srca induciranog željezom, potrebno je terapiji s deferoksaminom dodati Deferipron Lipomed od 75-100 mg/kg/dan. Potrebno je proučiti informacije o lijeku deferoksamina.

Istodobna primjena kelatora željeza se ne preporučuje kod bolesnika čiji serumski feritin padne ispod 500 µg/l radi rizika od prekomjernog uklanjanja željeza (vidjeti dio 4.4).

***Posebne populacije***

***Oštećenje funkcije bubrega***

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i farmakokinetika lijeka Deferipron Lipomed u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega nisu poznate.

***Oštećenje funkcije jetre***

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i farmakokinetika lijeka Deferipron Lipomed u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre nisu poznate.

***Pedijatrijska populacija***

Dostupni podaci o primjeni deferiprona u djece u dobi od 6 do 10 godina su ograničeni, a nema podataka o primjeni deferiprona u djece mlađe od 6 godina starosti.

***Način primjene***

Za peroralnu primjenu.

### 4.3 Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- rekurentne epizode neutropenije u anamnezi.
- agranulocitoza u anamnezi.
- trudnoća (vidjeti dio 4.6).
- dojenje (vidjeti dio 4.6).
- zbog nepoznatog mehanizma nastanka neutropenije izazvane deferipronom, bolesnici ne smiju uzimati lijekove za koje je poznato da su povezani s neutropenijom ili lijekove koji mogu uzrokovati agranulocitozu (vidjeti dio 4.5).

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### Neutropenija/agranulocitoza

**Pokazalo se da deferipron uzrokuje neutropeniju, uključujući i agranulocitozu (vidjeti dio 4.8, „Opis odabranih nuspojava“). Tijekom prve godine liječenja, bolesniku se apsolutni broj neutrofila (ABN) mora kontrolirati svaki tjedan. Nakon godinu dana liječenja deferipronom, u bolesnika u kojih liječenje deferipronom tijekom te prve godine liječenja nije bilo prekidano zbog bilo kakvog smanjenja broja neutrofila, učestalost kontroliranja ABN-a može se produljiti na interval u kojem bolesnik prima transfuzije krvi (svaka 2-4 tjedna).**

Promjenu od tjednog praćenja ABN-a na praćenje ABN-a tijekom posjeta radi transfuzije, nakon što je prošlo razdoblje od 12 mjeseci liječenja deferipronom, treba razmotriti za svakog bolesnika pojedinačno na temelju liječnikove ocjene bolesnikovog razumijevanja mjera minimizacije rizika koje je potrebno provoditi tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4 ispod).

U kliničkim ispitivanjima tjedno praćenje broja neutrofila bilo je učinkovito u prepoznavanju slučajeva neutropenije i agranulocitoze. Agranulocitoza i neutropenija obično se povuku nakon prekida primjene deferiprona, ali prijavljeni su i smrtni slučajevi agranulocitoze. Ako bolesnik tijekom liječenja deferipronom razvije infekciju, liječenje treba odmah prekinuti i bez odgađanja provjeriti apsolutni broj neutrofila. Nakon toga broj neutrofila treba pratiti učestalije.

**Bolesnike treba upozoriti da se jave svom liječniku ako primijete bilo koji simptom koji može upućivati na infekciju (kao što je vrućica, grlobolja ili simptomi nalik gripi). Odmah prekinite primjenu deferiprona ako je bolesnik dobio infekciju.**

Preporučeno liječenje slučajeva neutropenije navedeno je u nastavku. Preporučuje se da protokol takvog liječenja bude pripremljen prije početka liječenja deferipronom bilo kojeg bolesnika.

Liječenje deferipronom ne smije se započinjati ako bolesnik ima neutropeniju. Rizik od agranulocitoze i neutropenije je viši ako su početne vrijednosti ABN-a manje od  $1,5 \times 10^9/l$ .

#### Za slučajeve neutropenije ( $ABN < 1,5 \times 10^9/l$ i $> 0,5 \times 10^9/l$ )

Uputite bolesnika da odmah prekine uzimanje deferiprona i svih drugih lijekova koji mogu uzrokovati neutropeniju. Bolesniku treba savjetovati da ograniči kontakte s drugim osobama kako bi smanjio rizik od infekcije. Učinite kompletnu krvnu sliku (KKS), s brojem leukocita, korigiranim za prisutnost eritrocita s jezgrom, brojem neutrofila i brojem trombocita odmah nakon dijagnostičiranja događaja, a zatim je ponavljajte svakog dana. Nakon oporavka neutropenije preporučuje se kontrola KKS, broja leukocita, neutrofila i trombocita tijekom tri uzastopna tjedna kako bi se sa sigurnošću utvrdilo da se bolesnik u potpunosti oporavio. Ako se istodobno s neutropenijom razviju znakovi postojanja infekcije, potrebno je učiniti odgovarajuće mikrobiološke pretrage i dijagnostičke postupke, te uspostaviti odgovarajući terapijski režim.

### Za agranulocitozu (ABN < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l)

Slijedite gore navedene smjernice i primijenite odgovarajuću terapiju, poput faktora stimulacije granulocitnih kolonija, počevši istog dana kada se ovaj događaj utvrdi; primjenjujte svakog dana dok se stanje ne poboljša. Osigurajte zaštitnu izolaciju bolesnika i ako je to klinički indicirano, hospitalizirajte bolesnika.

Dostupne su ograničene informacije koji se odnose na ponovnu primjenu deferiprona. Stoga se u slučaju neutropenije ponovna primjena ne preporučuje. U slučaju agranulocitoze ponovna primjena lijeka je kontraindicirana.

### Karcinogenost/mutagenost

Imajući u vidu rezultate ispitivanja genotoksičnosti, karcinogeni potencijal deferiprona ne može se isključiti (vidjeti dio 5.3).

### Koncentracija Zn<sup>2+</sup> u plazmi

Preporučuje se praćenje koncentracije Zn<sup>2+</sup> u plazmi i u slučaju deficita njegova nadoknada.

### HIV pozitivni ili drugi imunokompromitirani bolesnici

Nema dostupnih podataka o primjeni deferiprona u HIV pozitivnih ili drugih imunokompromitiranih bolesnika. Budući da deferipron može biti povezan s neutropenijom i agranulocitozom, u imunokompromitiranih bolesnika se ne smije započeti s terapijom osim ako se ne utvrdi da potencijalne koristi liječenja nadmašuju potencijalne rizike.

### Oštećenje funkcije bubrega ili jetre i fibroza jetre

Nema dostupnih podataka o primjeni deferiprona u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega ili teškim oštećenjem funkcije jetre potreban je oprez. Tijekom terapije deferipronom potrebno je pratiti funkciju bubrega i jetre u ovim populacijama bolesnika. Ako postoji neprestano povišenje alanin-aminotransferaze (ALT) u serumu, treba razmotriti prekid terapije deferipronom.

U bolesnika s talasemijom postoji povezanost između fibroze jetre i preopterećenja željezom i/ili hepatitisa C. Mora se posebno paziti da kelacija željeza u bolesnika s hepatitisom C bude optimalna. U ovih se bolesnika preporučuje pažljivo praćenje histoloških promjena u jetri.

### Promjena boje mokraće

Bolesnike treba informirati da njihova mokraća može promijeniti boju u crvenkasto/smeđu zbog izlučivanja kompleksa željezo-deferipron.

### Neurološki poremećaji

Neurološki poremećaji opaženi su u djece koja su liječena s više od 2,5 puta većom dozom od maksimalno preporučene doze tijekom nekoliko godina, no opaženi su i kod standardnih doza deferiprona. Podsjećamo liječnike koji propisuju ovaj lijek da se primjena doza iznad 100 mg/kg/dan ne preporučuje. Treba prekinuti primjenu deferiprona ako se opaze neurološki poremećaji (vidjeti dijelove 4.8 i 4.9).

## U kombinaciji s drugim kelatorima željeza

Primjena kombinirane terapije treba se uzeti u obzir nakon procjene svakog pojedinog slučaja. Odgovor na terapiju treba se procjenjivati periodički, a pojavu štetnih događaja pažljivo nadzirati. Prijavljeni su smrtni slučajevi i situacije opasne po život (uzrokovane agranulocitozom) kada se deferipron koristio u kombinaciji s deferoksaminom. Kombinirana terapija s deferoksaminom ne preporučuje se ako je monoterapija s jednim od kelatora odgovarajuća ili ako serumski feritin padne ispod 500 µg/l. Dostupni su ograničeni podaci o kombiniranoj primjeni deferiprona i deferasiroksa te je potreban oprez ako se razmatra primjena takve kombinacije.

## Pomoćne tvari

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Zbog nepoznatog mehanizma nastanka neutropenije izazvane deferipronom, bolesnici ne smiju uzimati lijekove za koje se zna da su povezani s neutropenijom ili lijekove koji mogu uzrokovati agranulocitozu (vidjeti dio 4.3).

Ipak, budući da se deferipron veže za katione metala, postoji mogućnost interakcija između deferiprona i lijekova koji ovise o prisutnosti trivalentnih kationa, poput antacida na bazi aluminija. Stoga se ne preporučuje uzimati istodobno antacide na bazi aluminija i deferipron.

Sigurnost istodobne primjene deferiprona i vitamina C nije formalno ispitana. Na temelju prijavljenih neželjenih interakcija koje mogu nastati između deferoksamina i vitamina C, potreban je oprez kod istodobne primjene deferiprona i vitamina C.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

#### Žene reproduktivne dobi/kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog potencijala deferiprona (vidjeti dio 5.3), ženama reproduktivne dobi preporučuje se primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije i izbjegavati začeće tijekom liječenja lijekom Deferipron Lipomed i još 6 mjeseci nakon završetka liječenja.

Muškarcima se preporučuje primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije kako ne bi začeli dijete tijekom primanja lijeka Deferipron Lipomed te još 3 mjeseca nakon završetka liječenja.

#### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni deferiprona u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Trudnicama se mora savjetovati da odmah prekinu uzimanje deferiprona (vidjeti dio 4.3).

#### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se deferipron u majčino mlijeko u ljudi. Nisu provedena prenatalna i postnatalna ispitivanja reprodukcije na životinjama. Žene koje doje ne smiju uzimati deferipron. Ako se liječenje na može izbjeći, dojenje se mora prekinuti (vidjeti dio 4.3).

#### Plodnost

Nisu primijećeni učinci na plodnost ili rani embrionalni razvoj u životinja (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila lijeka

Najčešće nuspojave prijavljene tijekom terapije deferipronom u kliničkim ispitivanjima bile su mučnina, povraćanje, bol u abdomenu i kromaturija, a prijavljene su u više od 10% bolesnika. Najozbiljnija nuspojava prijavljena u kliničkim ispitivanjima s deferipronom bila je agranulocitoza, definirana kao apsolutni broj neutrofila manji od  $0,5 \times 10^9/l$ , što se dogodilo kod otprilike 1% bolesnika. Manje teške epizode neutropenije prijavljene su kod otprilike 5% bolesnika.

##### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave su navedene u nastavku prema klasifikaciji organskih sustava i prema učestalosti, uz sljedeće skupine učestalosti: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1\ 000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1\ 000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema prema ozbiljnosti.

<b>Klasifikacija organskih sustava</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Učestalost nepoznata</b>
Poremećaji krvi i limfnog sustava		agranulocitoza neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećan apetit	
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja	
Poremećaji probavnog sustava	povraćanje mučnina bol u abdomenu	proljevi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			osip urtikarija
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		artralgija	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	kromaturija		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor	
Pretrage		povišeni jetreni enzimi	

##### Opis odabranih nuspojava

Najozbiljnija nuspojava prijavljena u kliničkim ispitivanjima s deferipronom je agranulocitoza (neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), s incidencijom od 1,1% (0,6 slučajeva na 100 bolesnik-godina liječenja) (vidjeti dio 4.4). Objedinjeni podaci iz kliničkih ispitivanja u bolesnika sa sistemskim preopterećenjem željezom pokazuju da se 63% epizoda agranulocitoze dogodilo tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, 74% tijekom prve godine liječenja i 26% nakon godinu dana liječenja. Medijan vremena do pojave prve epizode agranulocitoze bio je 190 dana (u rasponu od 22 dana do 17,6 godina) a medijan trajanja epizode u kliničkim ispitivanjima bio je 10 dana. Smrtni ishod dogodio se u 8,3% epizoda agranulocitoze prijavljenih u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet.

Opažena incidencija manje teškog oblika neutropenije (neutrofili  $<1,5 \times 10^9/l$ ) je 4,9% (2,5 slučajeva na 100 bolesnik-godina). Ovu stopu treba promatrati u kontekstu podležeće povišene incidencije neutropenije u bolesnika s talasemijom, osobito u onih s hipersplenizmom.

Epizode proljeva, većinom blagog i prolaznog, prijavljene su u bolesnika liječenih deferipronom. Gastrointestinalni učinci su učestaliji na početku terapije i kod većine bolesnika prolaze unutar nekoliko tjedana bez prekidanja liječenja. Kod nekih bolesnika može biti korisno smanjiti dozu deferiprona i zatim je postepeno povećavati do prvotne doze. Događaji artropatije, koji su se kretali u rasponu od blage boli u jednom ili više zglobova do teškog artritisa s izljevom i značajnom onesposobljenošću, također su prijavljeni u bolesnika liječenih deferipronom. Blage artropatije u pravilu su prolazne.

Povišene razine jetrenih enzima u serumu prijavljene su u nekih bolesnika koji su uzimali deferipron. U većine od tih bolesnika povišenje je bilo asimptomatsko i prolazno, a razine su se vratile na početne vrijednosti bez prekidanja uzimanja ili smanjenja doze deferiprona (vidjeti dio 4.4).

U nekih bolesnika javila se progresija fibroze povezana s povećanjem preopterećenja željezom ili hepatitisom C.

Niske razine cinka u plazmi povezane su s deferipronom u manjem broju bolesnika. Razine su se normalizirale peroralnim uzimanjem nadomjestaka cinka.

Neurološki poremećaji (poput cerebelarnih simptoma, diplopije, lateralnog nistagmusa, psihomotornog usporavanja, nevoljnih pokreta ruku i aksijalne hipotonije) opaženi su u djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od 2,5 puta veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina. Epizode hipotonije, nestabilnosti, nemogućnosti hodanja te hipertonije s nemogućnošću pokretanja udova prijavljene su kod djece u periodu nakon stavljanja lijeka u promet sa standardnim dozama deferiprona. Neurološki poremećaji progresivno su se povlačili nakon prekida primjene deferiprona (vidjeti dijelove 4.4 i 4.9).

Sigurnosni profil kombinirane terapije (deferipron i deferoksamin) koji je opažen u kliničkim ispitivanjima, nakon stavljanja lijeka u promet ili u objavljenoj literaturi bio je u skladu s onim koji je opisan za monoterapiju.

Podaci iz objedinjene baze podataka o sigurnosti primjene dobivenih iz kliničkih ispitivanja (1 343 bolesnik-godina izloženosti monoterapiji deferipronom i 244 bolesnik-godina izloženosti deferipronu i deferoksaminu) pokazali su statistički značajne ( $p < 0,05$ ) razlike u incidenciji nuspojava koje se temelje na klasifikaciji organskih sustava za „srčane poremećaje”, „poremećaje mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva” te „poremećaja bubrega i mokraćnog sustava”. Incidencije „poremećaja mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva” te „poremećaja bubrega i mokraćnog sustava” bile su manje za vrijeme kombinirane terapije nego za vrijeme monoterapije, dok je incidencija „srčanih poremećaja” bila veća za vrijeme kombinirane terapije nego za vrijeme monoterapije. Veća stopa „srčanih poremećaja” prijavljenih za vrijeme kombinirane terapije nego za vrijeme monoterapije je možda uzrokovana većom incidencijom postojećih srčanih poremećaja kod bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju. Savjetuje se pažljivo motrenje srčanih događaja kod bolesnika koji primaju kombiniranu terapiju (vidjeti dio 4.4).

#### Pedijatrijska populacija

Incidencije nuspojava koje su se pojavile u 18 djece i 97 odraslih osoba liječenih kombiniranom terapijom nisu bile značajno različite između dvije dobne skupine osim incidencije artropatije (11,1% kod djece naspram niti jednog slučaja kod odraslih,  $p=0,02$ ). Procjena stope reakcija na 100 bolesnik-godina izloženosti pokazala je da je samo stopa proljeva bila značajno viša kod djece (11,1) nego kod odraslih (2,0,  $p=0,01$ ).



## Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

### **4.9 Predoziranje**

Nisu prijavljeni slučajevi akutnog predoziranja. Ipak, neurološki poremećaji (poput cerebelarnih simptoma, diplopije, lateralnog nistagmusa, psihomotornog usporavanja, nevoljnih pokreta ruku i aksijalne hipotonije) opaženi su u djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od 2,5 puta veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina. Neurološki poremećaji progresivno su se povlačili nakon prekida primjene deferiprona.

U slučaju predoziranja potreban je pomni klinički nadzor bolesnika.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: ostali terapijski pripravci, lijekovi za kelaciju željeza, ATK  
oznaka: V03AC02

#### Mehanizam djelovanja

Djelatna tvar je deferipron (3-hidroksi-1,2-dimetilpiridin-4-on), bidentatni ligand koji veže željezo u molarnom omjeru 3:1.

#### Farmakodinamički učinci

Klinička ispitivanja pokazala su da je deferipron učinkovit u poboljšanju izlučivanja željeza, i da u dozi od 25 mg/kg tri puta na dan može spriječiti progresiju akumulacije željeza, a što je dokazivo mjerenjem feritina u serumu, u bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji. Podaci iz objavljene literature o ispitivanjima ravnoteže željeza kod bolesnika s talasemijom major pokazuju da primjena deferiprona istodobno s deferoksaminom (istodobna primjena oba kelatora istog dana, bilo simultano ili jedan iza drugog, npr. deferipron tijekom dana a deferoksamin tijekom noći) potiče veće izlučivanje željeza nego bilo koji od lijekova primijenjen samostalno. Doze deferiprona u tim ispitivanjima bile su u rasponu od 50 do 100 mg/kg/dan, a doze deferoksamina od 40 do 60 mg/kg/dan. Ipak, kelacijska terapija ne mora nužno štiti protiv organskih oštećenja izazvanih željezom.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

Ispitivanja LA16-0102, LA-01 i LA08-9701 uspoređivala su djelotvornost deferiprona s deferoksaminom za kontrolu feritina u serumu u bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji. Deferipron i deferoksamin bili su jednaki u poboljšanju stabilizacije ili redukcije opterećenja tijela željezom unatoč kontinuiranoj primjeni željeza u transfuzijama u ovih bolesnika (nije bilo razlike u udjelu bolesnika s negativnim trendom feritina u serumu između dviju liječenih skupina dobivene regresijskom analizom;  $p > 0,05$ ).

Također je korištena i metoda magnetske rezonancije (MR), T2\*, za kvantitativno određivanje opterećenja miokarda željezom. Preopterećenje željezom uzrokuje gubitak signala MR T2\* ovisnog o koncentraciji, stoga povišeno željezo u miokardu smanjuje MR T2\* vrijednosti miokarda. MR T2\* vrijednosti miokarda manje od 20 ms predstavljaju preopterećenje srca željezom. Povećanje MR T2\* vrijednosti tijekom liječenja ukazuju da se željezo uklanja iz srca. Dokumentirana je pozitivna korelacija između MR T2\* vrijednost i funkcije srca (mjerenjem ejskijske frakcije lijevog ventrikula (LVEF)).

Ispitivanje LA16-0102 uspoređivalo je djelotvornost deferiprona s onom deferoksamina u smanjivanju opterećenja srca željezom i poboljšanju funkcije srca (mjerenjem LVEF) u bolesnika s talasemijom ovisnom o transfuziji. Šezdeset jedan bolesnik s preopterećenjem srca željezom, prethodno liječenih deferoksaminom, randomizirano je u skupinu koja je nastavila primati deferoksamin (prosječna doza 43 mg/kg/dan; n=31), odnosno u skupinu koja se prebacila na deferipron (prosječna doza 92 mg/kg/dan n=29). Tijekom 12-mjesečnog trajanja ispitivanja, deferipron je bio superiorniji od deferoksamina u smanjivanju opterećenja srca željezom. Srčana vrijednost T2\* poboljšala se za više od 3 ms u bolesnika liječenih deferiprom u usporedbi s promjenom od oko 1 ms u bolesnika liječenih deferoksaminom. U istoj vremenskoj točki LVEF je porastao u odnosu na početnu vrijednost za  $3,07 \pm 3,58$  apsolutnih jedinica (%) u skupini koja je primala deferipron i za  $0,32 \pm 3,38$  apsolutnih jedinica (%) u skupini koja je primala deferoksamin (razlika između skupina; p=0,003).

Ispitivanje LA12-9907 uspoređivalo je preživljavanje, incidenciju bolesti srca i progresiju bolesti srca u 129 bolesnika s talasemijom major koji su liječeni najmanje 4 godine deferiprom (n=54) ili deferoksaminom (n=75). Krajnji kardijalni ishodi procjenjivani su na temelju ehokardiograma, elektrokardiograma, klasifikacije NYHA (New York Heart Association) i smrti zbog bolesti srca. Nije bilo značajne razlike u postotku bolesnika s disfunkcijom srca na prvoj procjeni (13% za deferipron naspram 16% za deferoksamin). Od bolesnika s disfunkcijom srca na prvoj procjeni kod niti jednog koji je liječen deferipromom, u usporedbi s četiri (33%) liječenih deferoksaminom, nije imalo pogoršanje njegovog srčanog statusa (p=0,245). Novodijagnosticirana disfunkcija srca utvrđena je u 13 (20,6%) bolesnika liječenih deferoksaminom i u 2 (4,3%) bolesnika liječena deferipromom, a koji nisu imali bolest srca kod prve procjene (p=0,013). Sveukupno, pogoršanje disfunkcije srca od prve procjene dogodilo rjeđe u bolesnika liječenih deferipromom nego li u onih liječenih deferoksaminom (4% naspram 20%, p=0,007).

Podaci objavljeni u literaturi sukladni su rezultatima iz ispitivanja, pokazujući manje bolesti srca i/ili povećano preživljenje bolesnika liječenih deferipromom nego onih liječenih deferoksaminom.

Randomizirano, placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje procijenilo je učinak istodobne terapije s deferipromom i deferoksaminom kod bolesnika s talasemijom major, koji su prethodno primali standardnu kelacijsku monoterapiju sa supkutano primijenjenim deferoksaminom i imali su blago do umjereno srčano opterećenje željezom (T2\* miokarda od 8 do 20 ms). Nakon randomizacije, 32 bolesnika primala su deferoksamin (34,9 mg/kg/dan tijekom 5 dana u tjednu) i deferipron (75 mg/kg/dan), a 33 bolesnika primala su monoterapiju deferoksaminom (43,4 mg/kg/dan tijekom 5 dana u tjednu). Nakon jedne godine terapije u ispitivanju, bolesnici na istodobnoj kelacijskoj terapiji doživjeli su značajno veće smanjenje serumskog feritina ( $1\ 574 \mu\text{g/l}$  do  $598 \mu\text{g/l}$  s istodobnom terapijom naspram  $1\ 379 \mu\text{g/l}$  do  $1\ 146 \mu\text{g/l}$  s monoterapijom deferoksaminom, p<0,001), značajno veće smanjenje u opterećenju miokarda željezom, što je procijenjeno povećanjem u MR T2\* (11,7 ms do 17,7 ms s istodobnom terapijom naspram 12,4 ms do 15,7 ms s monoterapijom deferoksaminom, p=0,02) te značajno većim smanjenjem koncentracije željeza u jetri, također procijenjeno povećanjem u MR T2\* (4,9 ms do 10,7 ms s istodobnom terapijom naspram 4,2 ms do 5,0 ms s monoterapijom deferoksamina, p< 0,001).

Ispitivanje LA37-1111 provedeno je kako bi se ocijenio učinak jedne terapijske (33 mg/kg) i supratherapijske (50 mg/kg) oralne doze deferiprona na trajanje QT intervala srca kod zdravih ispitanika. Maksimalna razlika između srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (engl. *least square (LS) means*) terapijske doze i placebo bila je 3,01 ms (gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti: 5,01 ms), a između LS srednjih vrijednosti supratherapijske doze i placebo bila je 5,23 ms (gornja granica jednostranog 95%-tnog intervala pouzdanosti: 7,19 ms). Zaključeno je da deferipron ne uzrokuje značajno produljenje QT intervala.

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

### Apsorpcija

Deferipron se brzo apsorbira iz gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta. Vršna koncentracija u serumu dostiže se za 45 do 60 minuta nakon jednokratne doze u bolesnika natašte. To može biti produženo za 2 sata u bolesnika koji su jeli.

Nakon doze od 25 mg/kg, niže vršne koncentracije u serumu utvrđene su u nahranjenih bolesnika (85  $\mu\text{mol/l}$ ) nego u onih natašte (126  $\mu\text{mol/l}$ ), premda nije bilo smanjenja u količini apsorbiranog deferiprona ako se davao s hranom.

### Biotransformacija

Deferipron se metabolizira prvenstveno na glukuronid konjugat. Ovaj metabolit nema sposobnost vezivanja željeza zbog inaktivacije 3-hidroksilne skupine deferiprona. Vršne koncentracije glukuronida u serumu nastupaju 2 do 3 sata nakon primjene deferiprona.

### Eliminacija

U ljudi deferipron se uglavnom eliminira putem bubrega; prijavljeno je da se 75% do 90% unesene doze može se utvrditi u mokraći u prvih 24 sata, i to u obliku slobodnog deferiprona, metabolita glukuronida i kompleksa željezo-deferipron. Prijavljeno je da količina eliminacije putem stolice varira. Poluvijek eliminacije u većine bolesnika je 2 do 3 sata.

### Oštećenje funkcije bubrega

Provedeno je otvoreno, nerandomizirano kliničko ispitivanje s paralelnim skupinama kako bi se procijenio učinak oštećenja funkcije bubrega na sigurnost, podnošljivost i farmakokinetiku jedne peroralne doze deferiprona od 33 mg/kg. Ispitanici su na temelju procijenjene brzine glomerularne filtracije (eGFR) bili podijeljeni u 4 skupine: zdravi dobrovoljci (eGFR  $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ispitanici s blagim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) i ispitanici s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). Sistemska izloženost deferipronu i njegovu metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu ocijenjena je pomoću farmakokinetičkih (PK) parametara maksimalne koncentracije ( $C_{\text{max}}$ ) i površine ispod krivulje (AUC).

Bez obzira na stupanj oštećenja bubrega, većina doze deferiprona izlučuje se putem urina tijekom prva 24 sata u obliku deferipron 3-*O*-glukuronida. Nije primijećen značajan učinak oštećenja bubrega na sistemska izloženost deferipronu. Sistemska izloženost neaktivnom 3-*O*-glukuronidu povećavala se sa smanjenjem eGFR-a. Na temelju rezultata ovog ispitivanja, nije potrebna prilagodba režima doza deferiprona u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega. Sigurnost i farmakokinetika deferiprona u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega nisu poznate.

## Oštećenje funkcije jetre

Provedeno je otvoreno, nerandomizirano kliničko ispitivanje s paralelnim skupinama kako bi se procijenio učinak oštećenja funkcije jetre na sigurnost, podnošljivost i farmakokinetiku jedne peroralne doze deferiprona od 33 mg/kg. Ispitanici su, na temelju bodova prema Child-Pugh klasifikaciji, bili podijeljeni u 3 skupine: zdravi dobrovoljci, ispitanici s blagim oštećenjem funkcije jetre (stadij A: 5 – 6 bodova) i ispitanici s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (stadij B: 7 - 9 bodova). Sistemska izloženost deferipronu i njegovu metabolitu deferipron 3-*O*-glukuronidu ocijenjena je pomoću farmakokinetičkih parametara  $C_{max}$  i AUC. Vrijednosti AUC-a deferiprona nisu se razlikovale unutar liječenih skupina, ali  $C_{max}$  je bio smanjen za 20% u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Vrijednost AUC-a deferipron-3-*O*-glukuronida smanjila se za 10%, a  $C_{max}$ -a za 20% u ispitanika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Ozbiljan štetan događaj akutnog oštećenja jetre i bubrega primijećen je u jednog ispitanika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Na temelju rezultata ovog ispitivanja, nije potrebna prilagodba režima doziranja deferiprona u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre.

Učinak teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku deferiprona i deferipron 3-*O*-glukuronida nije procijenjen. Sigurnost i farmakokinetika deferiprona u bolesnika s teškim oštećenjem jetre nisu poznate.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinička ispitivanja provedena su na životinjskim vrstama, uključujući miševе, štakore, kuniće, pse i majmune.

Najčešći nalazi u željezom neopterećenih životinja pri dozama od 100 mg/kg/dan i više bili su hematološki učinci poput hipocelularnosti koštane srži i pada broja leukocita, eritrocita i/ili trombocita u perifernoј krvi.

Atrofija timusa, limfoidnog tkiva i testisa, te hipertrofija nadbubrežnih žlijezda prijavljeni su pri dozama od 100 mg/kg/dan ili višim u životinja neopterećenih željezom.

Nisu provedena ispitivanja karcinogenosti deferiprona na životinjama. Genotoksični potencijal deferiprona procijenjen je u seriji *in vitro* i *in vivo* testova. Deferipron nije pokazao izravna mutagena svojstva; međutim pokazao je klastogene karakteristike u testovima *in vitro* i na životinjama.

U reproduktivnim ispitivanjima deferipron je bio teratogen i embriotoksičan u željezom neopterećenih skotnih ženki štakora i kunića u dozama niskim najmanje od 25 mg/kg/dan. Nisu uočeni učinci na plodnost ili rani embrionalni razvoj u željezom ne opterećenih mužjaka i ženki štakora koji su primali deferipron peroralno u dozama do 75 mg/kg dvaput dnevno kroz 28 dana (mužjaci) odnosno 2 tjedna (ženke) prije parenja, te do kraja parenja (mužjaci) odnosno tijekom rane gestacije (ženke). Za potvrdu parenja kod ženki je učinjen test odgođenog ciklusa estrusa pri svim dozama.

Nisu provedena prenatalna i postnatalna reproduktivna ispitivanja na životinjama.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Jezgra tablete

hipromeloza  
karmelozanatrij, umrežena  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
celuloza, mikrokristalična  
magnezijev stearat

#### Ovojnica

hipromeloza  
makrogol 6 000  
titanijev dioksid

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

5 godina.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Aluminijski/PVC/PVDC blisteri u kartonskim kutijama od 100 filmom obloženih tableta.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1310/001

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 20. rujna 2018

Datum posljednje obnove odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
NJEMAČKA

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja u svakoj državi članici u kojoj se Deferipron Lipomed stavlja u promet mora osigurati karticu za bolesnika u sklopu vanjskog pakiranja za svakog bolesnika/njegovatelja za kojeg se očekuje primjena lijeka Deferipron Lipomed.

Kartica za bolesnika mora sadržavati sljedeće ključne poruke (cjeloviti tekst dio je Priloga III.A odobrenja za stavljanje lijeka u promet):

- podizanje razine osviještenosti bolesnika o važnosti redovitog praćenja broja neutrofila tijekom liječenja lijekom Deferipron Lipomed
- podizanje razine osviještenosti bolesnika o bilo kakvim simptomima infekcije prilikom primjene lijeka Deferipron Lipomed
- upozoravanje žena u reproduktivnoj dobi da ne zatrudne jer deferipron može imati ozbiljne štetne posljedice za nerođeno dijete.



**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Deferipron Lipomed 500 mg filmom obložene tablete  
deferipron

**2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg deferiprona.

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

100 filmom obloženih tableta

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/18/1310/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Deferipron Lipomed 500 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Deferipron Lipomed 500 mg filmom obložene tablete  
deferipron

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lipomed GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. DRUGO**

**KARTICA ZA BOLESNIKA**

<p>((Prednja strana pakiranja))</p> <p><b>KARTICA ZA BOLESNIKA</b></p> <p><b>Važni podsjetnici o sigurnosti za bolesnike koji uzimaju lijek Deferipron Lipomed</b></p> <p>Liječnik koji je propisao lijek: _____</p> <p>Broj telefona: _____</p>	<p>((Stražnja strana pakiranja))</p> <p><b>Trudnoća, plodnost, dojenje</b></p> <p>Nemojte uzimati Deferipron Lipomed ako ste trudni, nastojite zatrudnjeti ili dojite. Deferipron Lipomed može ozbiljno naškoditi djetetu. Ako ste trudni ili dojite, a liječite se lijekom Deferipron Lipomed, obavijestite o tome svog liječnika i odmah potražite liječnički savjet.</p> <p>Ženama reproduktivne dobi preporučuje se primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja lijekom Deferipron Lipomed i još 6 mjeseci nakon primjene zadnje doze. Muškarcima se preporučuje primjenjivati učinkovite mjere kontracepcije tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon primjene zadnje doze. Uпитajte svog liječnika koja je metoda kontracepcije najbolja za Vas.</p>
<p>((Unutarnji dio 1))</p> <p><b>Praćenje krvne slike bijelih krvnih stanica prilikom uzimanja lijeka Deferipron Lipomed</b></p> <p>Postoji mala šansa da ćete razviti agranulocitozu (vrlo niska razina bijelih krvnih stanica) prilikom uzimanja lijeka Deferipron Lipomed, što može dovesti do ozbiljne infekcije. Iako se agranulocitoza javlja kod svega 1 do 2 na 100 osoba, važno je da redovito kontrolirate svoju krvnu sliku.</p>	<p>((Unutarnji dio 2))</p> <p><b>Pobrinite se da učinite sljedeće:</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Kontrolirajte krvnu sliku svakog tjedna tijekom prve godine liječenja deferipronom, a nakon toga onoliko često koliko Vam liječnik propiše.</li><li>2. Ako dobijete bilo koji simptom infekcije, kao što je vrućica, grlobolja ili simptomi nalik gripi, odmah potražite medicinsku pomoć. Broj Vaših bijelih krvnih stanica treba provjeriti u roku od 24 sata kako bi se otkrila moguća agranulocitoza.</li></ol>

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Deferipron Lipomed 500 mg filmom obložene tablete deferipron

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- U sklopivoj kutiji naći ćete karticu za bolesnika. Karticu trebate ispuniti i pažljivo pročitati i nositi sa sobom. Pokažite tu karticu svom liječniku ako razvijete simptome infekcije kao što su vrućica, grlobolja ili simptomi nalik gripi.

#### Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Deferipron Lipomed i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego uzmete Deferipron Lipomed
3. Kako uzimati Deferipron Lipomed
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Deferipron Lipomed
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Deferipron Lipomed i za što se koristi

Deferipron Lipomed sadrži djelatnu tvar deferipron. Deferipron Lipomed je kelator željeza, vrsta lijeka koja uklanja višak željeza iz tijela.

Deferipron Lipomed se koristi se za liječenje preopterećenja željezom uzrokovanog čestim transfuzijama krvi u bolesnika s talasemijom major kada je trenutna kelacijska terapija kontraindicirana ili neodgovarajuća.

#### 2. Što morate znati prije nego uzmete Deferipron Lipomed

##### Nemojte uzimati Deferipron Lipomed

- ako ste alergični na deferipron ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako ste u povijesti bolesti imali ponavljane epizode neutropenije (sniženi broj bijelih krvnih stanica (neutrofila));
- ako ste u povijesti bolesti imali agranulocitozu (vrlo niski broj bijelih krvnih stanica (neutrofila));
- ako trenutno uzimate lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju ili agranulocitozu (pogledajte dio „Drugi lijekovi i Deferipron Lipomed“);
- ako ste trudni ili dojite.



### **Upozorenja i mjere opreza**

Najozbiljnija nuspojava koja se može dogoditi dok uzimate Deferipron Lipomed je vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila). Ovo stanje, poznato kao teška neutropenija ili agranulocitoza, javilo se u 1 do 2 na 100 ljudi koji su uzimali deferipron u kliničkim ispitivanjima. Budući da bijele krvne stanice pomažu u borbi protiv infekcije, nizak broj neutrofila može Vas staviti u rizik od razvoja ozbiljne, i potencijalno po život opasne, infekcije. Radi nadziranja neutropenije, Vaš liječnik će od Vas tijekom liječenja lijekom Deferipron Lipomed tražiti da redovito radite krvne pretrage (kako bi se provjerio broj bijelih krvnih stanica). Učestalost provođenja ovih krvnih pretraga može biti do jednom tjedno. Za vas je vrlo važno da se pridržavate ovih posjeta. Molimo pogledajte u karticu za bolesnika koja se nalazi u sklopivoj kutiji. Ako dobijete bilo koji simptom infekcije, kao što je vrućica, grlobolja ili simptomi nalik gripi, odmah potražite medicinsku pomoć. Broj Vaših bijelih krvnih stanica treba provjeriti u roku od 24 sata kako bi se otkrila moguća agranulocitoza.

Ako ste HIV pozitivni ili ako su Vaša jetra ili bubrezi teško oštećeni, Vaš liječnik može preporučiti dodatne pretrage.

Liječnik će od Vas također tražiti da učinite pretrage za praćenje opterećenja tijela željezom. Nadalje, od Vas može tražiti da se podvrgnete biopsijama jetre.

Prije uzimanja lijeka Deferipron Lipomed posavjetujte se sa svojim liječnikom.

### **Drugi lijekovi i Deferipron Lipomed**

Nemojte uzimati lijekove za koje se zna da uzrokuju neutropeniju ili agranulocitozu (pogledajte dio „Nemojte uzimati Deferipron Lipomed“). Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Nemojte uzimati antacide na bazi aluminija za vrijeme liječenja lijekom Deferipron Lipomed.

Molimo savjetujte se sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego uzmete vitamin C s lijekom Deferipron Lipomed.

### **Trudnoća i dojenje**

Ako se uzima tijekom trudnoće, lijek Deferipron Lipomed može naškoditi nerođenom djetetu. Lijek Deferipron Lipomed ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako to nije nužno potrebno. Ako ste trudni ili zatrudnite tijekom liječenja lijekom Deferipron Lipomed, odmah potražite liječnički savjet.

I bolesnicama i bolesnicima savjetuje se primjena posebnih mjera opreza tijekom spolnih odnosa ako postoji i najmanja mogućnost trudnoće. Ženama reproduktivne dobi preporučuje se primjena učinkovitih mjera kontracepcije tijekom liječenja lijekom Deferipron Lipomed i još 6 mjeseci nakon primjene zadnje doze. Muškarcima se preporučuje primjena učinkovitih mjera kontracepcije tijekom liječenja i još 3 mjeseca nakon primjene zadnje doze. O tome trebate razgovarati sa svojim liječnikom. Ne uzimajte Deferipron Lipomed ako dojite. Molimo pogledajte karticu za bolesnika koja se nalazi u sklopivoj kutiji.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

### **Deferipron Lipomed sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako uzimati Deferipron Lipomed

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Količina lijeka Deferipron Lipomed koju uzimate ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini. Uobičajena doza je 25 mg/kg, 3 puta na dan, do ukupne dnevne doze od 75 mg/kg. Ukupna dnevna doza ne smije prekoračiti 100 mg/kg. Prvu dozu uzmite ujutro. Drugu dozu uzmite u podne. Treću dozu uzmite navečer. Deferipron Lipomed se može uzimati s hranom ili bez nje; međutim, možda će Vam ipak biti lakše zapamtiti da uzmete Deferipron Lipomed ako ga uzimate s obrocima.

#### **Ako uzmete više lijeka Deferipron Lipomed nego što ste trebali**

Nema prijava o akutnom predoziranju deferipronom. Ako ste slučajno uzeli više od propisane doze, trebali biste se obratiti svome liječniku.

#### **Ako ste zaboravili uzeti Deferipron Lipomed**

Deferipron Lipomed će biti najučinkovitiji ako ne propustite uzeti niti jednu dozu. Ako propustite uzeti jednu dozu, uzmite je čim se sjetite, a sljedeću dozu uzmite u uobičajeno vrijeme. Ako propustite uzeti više od jedne doze, nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili propuštene doze, samo nastavite uzimati lijek prema uobičajenom rasporedu. Svoju dnevnu dozu nemojte mijenjati a da prethodno niste razgovarali s liječnikom.

### 4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnija nuspojava lijeka Deferipron Lipomed je vrlo nizak broj bijelih krvnih stanica (neutrofila). Ovo stanje, poznato i kao teška neutropenija ili agranulocitoza, javilo se u 1 do 2 na 100 ljudi koji su uzimali deferipron u kliničkim ispitivanjima. Nizak broj bijelih krvnih stanica može biti povezan s ozbiljnom i potencijalno po život opasnom infekcijom. Odmah prijavite svom liječniku bilo koje simptome infekcije poput: vrućice, grlobolje ili simptoma nalik gripi.

**Vrlo česte nuspojave** (mogu se pojaviti kod više od 1 na 10 ljudi):

- bol u truhu
- mučnina
- povraćanje
- crvenkasto/smeđa boja mokraće

Ako osjetite mučninu ili povraćate, od pomoći može biti uzimati Deferipron Lipomed s nešto hrane. Promjena boje mokraće je vrlo česta i nije štetna.

**Česte nuspojave** (mogu se pojaviti kod do 1 na 10 ljudi):

- nizak broj leukocita (agranulocitoza i neutropenija)
- glavobolja
- proljev
- porast jetrenih enzima
- umor
- povećan apetit

**Nije poznato** (učestalost se ne može utvrditi iz dostupnih podataka)

- alergijske reakcije uključujući kožni osip i koprivnjaču

Pojava bolova u zglobovima i oticanje kretala se od blage boli u jednom ili više zglobova do teške onesposobljenosti. U većini slučajeva bol je nestala dok su bolesnici nastavili uzimati deferipron.

### **Dodatne nuspojave kod djece**

Nakon stavljanja deferiprona u promet zabilježeni su neurološki poremećaji (kao što je nevoljno drhtanje, poremećaji hodanja, dvoslika, nevoljno grčenje mišića, problemi s koordinacijom pokreta) prijavljeni u djece kojoj je dobrovoljno propisivana više od dvostruko veća doza od maksimalno preporučene doze od 100 mg/kg/dan tijekom nekoliko godina, no navedeni poremećaji opaženi su također i kod primjene standardnih doza deferiprona u djece. Djeca su se oporavila od tih simptoma nakon prekida primjene lijeka deferiprona.

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Deferipron Lipomed**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Deferipron Lipomed sadrži**

Djelatna tvar je deferipron. Jedna filmom obložena tableta sadrži 500 mg deferiprona.

Pomoćne tvari su:

Jezgra tablete: hipromeloza, umrežena karmelozanatrij (pogledajte dio 2, „Deferipron Lipomed sadrži natrij“), silicijev dioksid, bezvodni, mikrokristalična celuloza, magnezijev stearat.

Ovojnica: hipromeloza, makrogol 6 000, titanijev dioksid.

### **Kako Deferipron Lipomed izgleda i sadržaj pakiranja**

Tablete Deferipron Lipomed od 500 mg su filmom obložene tablete ovalnog oblika i sjajne površine te bijele do bjelkaste boje. Tablete imaju razdjelnu crtu i mogu se podijeliti na jednake doze. Deferipron Lipomed je pakiran u blisterima. Jedno pakiranje sadrži 100 filmom obloženih tableta.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Njemačka

Tel.: +49 7621 1693 472

Telefaks: +49 7621 1693 474

E-pošta: [lipomed@lipomed.com](mailto:lipomed@lipomed.com)

### **Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.