

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Deferiprone Lipomed 500 mg filmomhulde tabletten

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg deferipron.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Filmomhulde tablet.

Witte tot gebroken witte, ovalen filmomhulde tablet met een glanzend oppervlak. De tablet is 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm en heeft een breukgleuf. De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Monotherapie met Deferiprone Lipomed is geïndiceerd voor het behandelen van ijzerstapeling bij patiënten met thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd wordt of inadequaat is.

Deferiprone Lipomed in combinatie met een andere chelator (zie rubriek 4.4) is geïndiceerd voor het behandelen van patiënten met thalassemie major wanneer monotherapie met een bepaalde ijzerchelator niet effectief is of wanneer de preventie of behandeling van levensbedreigende gevolgen van ijzerstapeling (hoofdzakelijk ijzerstapeling in het hart) snel of intensief ingrijpen rechtvaardigt (zie rubriek 4.2).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

De behandeling met deferipron moet worden gestart en onderhouden door een arts die ervaring heeft met de behandeling van patiënten met thalassemie.

#### Dosering

Deferipron wordt gewoonlijk oraal gegeven als 25 mg/kg lichaamsgewicht, drie keer per dag voor een totale dagelijkse dosis van 75 mg/kg lichaamsgewicht. De dosering per kilogram lichaamsgewicht moet worden berekend tot op de halve tablet nauwkeurig. Zie onderstaande tabellen voor de aanbevolen dosis voor lichaamsgewicht in stappen van 10 kg.

Gebruik om een dosering van circa 75 mg/kg/dag te verkrijgen het aantal tabletten dat in de volgende tabellen voor het lichaamsgewicht van de patiënten wordt voorgesteld. Het lichaamsgewicht wordt in stappen van 10 kg vermeld.

***Dosistabel voor Deferiprone Lipomed 500 mg filmomhulde tabletten***

<b>Lichaamsgewicht (kg)</b>	<b>Totale dagelijkse dosis (mg)</b>	<b>Dosis (mg, driemaal daags)</b>	<b>Aantal tabletten (driemaal daags)</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

Dagelijkse doses van in totaal meer dan 100 mg/kg lichaamsgewicht worden afgeraden wegens het mogelijk verhoogde risico van bijwerkingen (zie rubrieken 4.4, 4.8 en 4.9).

***Aanpassing van de dosis***

Het effect van Deferiprone Lipomed op het verlagen van het ijzergehalte in het lichaam wordt rechtstreeks beïnvloed door de dosis en de mate van ijzerstapeling. Na aanvang van de behandeling met Deferiprone Lipomed verdient het aanbeveling de serumconcentratie ferritine of andere indicatoren van de ijzerstapeling in het lichaam iedere twee tot drie maanden te controleren, zodat de werkzaamheid van de chelatietherapie op lange termijn bij het onder controle houden van de ijzerstapeling in het lichaam geëvalueerd kan worden. Aanpassing van de dosis moet worden gebaseerd op de respons en therapeutische doelen van iedere patiënt (onderhoud of reductie van de ijzerbelasting in het lichaam). Onderbreking van de behandeling met deferipron moet worden overwogen als de ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l.

***Aanpassing van dosis in combinatie met andere ijzerchelatoren***

Bij patiënten voor wie monotherapie inadequaat is, kan in combinatie met deferoxamine de standaarddosis van 75 mg/kg/dag Deferiprone Lipomed worden toegevoegd, maar de dosis mag niet hoger zijn dan 100 mg/kg/dag.

In het geval van hartfalen geïnduceerd door ijzer moet 75-100 mg/kg/dag Deferiprone Lipomed aan de behandeling met deferoxamine worden toegevoegd. De productinformatie van deferoxamine moet worden geraadpleegd.

Gelijktijdig gebruik van ijzerchelatoren wordt niet aangeraden bij patiënten van wie de ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l vanwege het risico op overtollige ontijzering (zie rubriek 4.4).

***Bijzondere patiëntengroepen***

***Nierfunctiestoornis***

De dosering hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De veiligheid en farmacokinetiek van Deferiprone Lipomed voor patiënten met terminaal nierfalen zijn niet bekend.

***Leverfunctiestoornis***

De dosering hoeft niet aangepast te worden voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). De veiligheid en farmacokinetiek van Deferiprone Lipomed voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet bekend.

***Pediatrische patiënten***

De beschikbare informatie over het gebruik van deferipron bij kinderen in de leeftijd van 6 tot 10 jaar is beperkt. Er is geen informatie beschikbaar over het gebruik van deferipron bij kinderen onder de 6 jaar.

## Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Herhaalde voorvallen van neutropenie in de anamnese.
- Agranulocytose in de anamnese.
- Zwangerschap (zie rubriek 4.6).
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6).
- Wegens het onbekende mechanisme van door deferipron geïnduceerde neutropenie, mogen patiënten geen geneesmiddelen nemen die neutropenie kunnen veroorzaken of geneesmiddelen die tot agranulocytose kunnen leiden (zie rubriek 4.5).

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Neutropenie/Agranulocytose

**Aangetoond is dat deferipron neutropenie en agranulocytose veroorzaakt (zie rubriek 4.8 “Beschrijving van enkele bijwerkingen”). Het absolute aantal neutrofielen (ANC) van de patiënt dient in het eerste behandeljaar wekelijks gecontroleerd te worden. Indien gedurende het eerste behandeljaar de patiënt de behandeling met deferipron op geen enkel moment vanwege een verlaging van het absolute aantal neutrofielen hoefde te onderbreken, dan mag het frequentie-interval voor ANC-bepalingen verlengd worden overeenkomstig het bloedtransfusieschema van de patiënt (om de 2-4 weken) na het eerste jaar van de behandeling met deferipron.**

Of al dan niet na 12 maanden van behandeling met deferipron overgestapt wordt van wekelijkse ANC-bepalingen naar bepalingen met de frequentie van het bloedtransfusieschema moet per patiënt bepaald worden. Daarvoor moet naar oordeel van de arts de patiënt kunnen begrijpen dat tijdens de behandeling risicobeperkende maatregelen gevolgd moeten worden (zie rubriek 4.4 hieronder).

In klinische onderzoeken is de wekelijkse bepaling van het aantal neutrofielen zeer effectief gebleken bij het vaststellen van gevallen van neutropenie en agranulocytose. De agranulocytose en neutropenie verdwenen over het algemeen als het gebruik van deferipron werd gestaakt, maar er zijn fatale gevallen van agranulocytose gemeld. Als de patiënt tijdens het gebruik van deferipron een infectie ontwikkelt, dient de behandeling met deferipron gestaakt te worden en moet direct een ANC-bepaling worden uitgevoerd. Het aantal neutrofielen moet dan vaker worden gecontroleerd.

**Patiënten wordt geadviseerd om hun arts onmiddellijk op de hoogte te stellen van symptomen die wijzen op infectie (bijvoorbeeld koorts, keelpijn of griepachtige symptomen). Het gebruik van deferipron moet onmiddellijk gestaakt worden als de patiënt een infectie heeft.**

De voorgestelde behandeling van gevallen van neutropenie wordt hieronder aangegeven. Aanbevolen wordt een dergelijk behandelprotocol gereed te hebben alvorens de patiënt op deferipron te zetten.

De behandeling met deferipron dient niet te worden gestart als de patiënt neutropenie heeft. Het risico op agranulocytose en neutropenie is hoger als het ANC bij basislijn minder is dan  $1,5 \times 10^9/l$ .

### Bij neutropenie (ANC <1,5x10<sup>9</sup>/l en >0,5x10<sup>9</sup>/l)

Instrueer de patiënt het gebruik van deferipron en alle andere geneesmiddelen die tot neutropenie kunnen leiden onmiddellijk te staken. Adviseer de patiënt contact met anderen te beperken om de kans op infectie te verkleinen. Verricht onmiddellijk na de diagnose van neutropenie een volledig bloedbeeld, met een leukocytentelling, gecorrigeerd op de aanwezigheid van kernhoudende erythrocyten, een neutrofiele leukocytentelling, en een trombocytentelling, en herhaal dit dagelijks. Aanbevolen wordt na herstel van neutropenie gedurende drie achtereenvolgende weken wekelijks erythrocyten- en leukocytentellingen, neutrofiele leukocyten en trombocytentellingen te verrichten om er zeker van te zijn dat de patiënt volledig herstelt. Bij aanwijzingen van infectie gelijktijdig met neutropenie, dienen de geëigende kweken en diagnostische procedures te worden verricht en een geschikte therapie te worden ingesteld.

### Bij agranulocytose (ANC <0,5x10<sup>9</sup>/l)

Volg de bovenvermelde richtlijnen en dien de geëigende therapie toe, zoals granulocytenkolonie stimulerende factor, beginnend op de dag dat de diagnose is gesteld; dien de therapie dagelijks toe totdat de aandoening verdwijnt. Zorg voor beschermende afzondering en neem, indien klinisch geïndiceerd, de patiënt op in het ziekenhuis.

Beperkte informatie is beschikbaar over herhaald toedienen van een testdosis. Daarom is in het geval van neutropenie een testdosis niet aanbevolen. Bij agranulocytose is een testdosis gecontra-indiceerd.

### Carcinogeniciteit/mutageniciteit

Gezien de resultaten voor genotoxiciteit kan een carcinogeen vermogen van deferipron niet worden uitgesloten (zie rubriek 5.3).

### Plasma Zn<sup>2+</sup> concentratie

Controle van de plasma Zn<sup>2+</sup> waarde en suppletie in geval van tekort verdienen aanbeveling.

### HIV-positieve of andere immuungecompromitteerde patiënten

Er zijn geen gegevens bekend over het gebruik van deferipron bij HIV-positieve of andere immuungecompromitteerde patiënten. Gezien het feit dat deferipron kan worden geassocieerd met neutropenie en agranulocytose, mag de behandeling van immuungecompromitteerde patiënten pas worden ingesteld als de mogelijke voordelen opwegen tegen de potentiële risico's.

### Nier- of leverfunctiestoornissen en leverfibrose

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van deferipron bij patiënten met terminaal nierfalen of ernstige leverdisfunctie (zie rubriek 5.2). Men dient voorzichtig te zijn bij patiënten met terminaal nierfalen of met een ernstige leverfunctiestoornis. Gedurende de behandeling met deferipron moeten de lever- en nierfunctie bij deze patiëntenpopulaties worden gecontroleerd. Indien er een blijvende toename in de alanine-aminotransferase (ALT) is, dient onderbreking van de behandeling met deferipron te worden overwogen.

Bij thalassemiepatiënten bestaat er verband tussen leverfibrose en ijzerstapeling en/of hepatitis C. Grote voorzichtigheid is geboden om zeker te zijn dat de ijzerchelatie bij patiënten met hepatitis C optimaal is. Bij deze patiënten wordt zorgvuldige controle van de leverhistologie aanbevolen.

### Verkleuring van de urine

Patiënten dienen te worden geïnformeerd dat hun urine een roodbruine verkleuring kan vertonen als gevolg van de uitscheiding van het ijzer-deferiproncomplex.

## Neurologische aandoeningen

Neurologische aandoeningen zijn waargenomen bij kinderen die gedurende enkele jaren behandeld zijn met meer dan 2,5 keer de maximaal aanbevolen dosis, maar zijn tevens waargenomen met de standaarddosis deferipron. Voorschrijvende artsen worden eraan herinnerd dat het gebruik van doses van meer dan 100 mg/kg/dag wordt afgeraden. Het gebruik van deferipron moet worden gestaakt indien neurologische aandoeningen worden waargenomen (zie rubriek 4.8 en 4.9).

## Combinatietherapie met andere ijzerchelatoren

Het gebruik van combinatietherapie moet op individuele basis worden overwogen. De respons op de therapie moet periodiek worden geëvalueerd en het optreden van bijwerkingen moet nauwgezet worden gevolgd. Fatale gevallen en levensbedreigende situaties (veroorzaakt door agranulocytose) zijn gerapporteerd met deferipron in combinatie met deferoxamine. Combinatietherapie met deferoxamine wordt niet aangeraden wanneer monotherapie met een van beide chelatoren adequaat is of wanneer ferritinewaarden in serum lager zijn dan 500 µg/l. Er zijn beperkte data beschikbaar over het gecombineerd gebruik van deferipron en deferasirox en voorzichtigheid is geboden wanneer het gebruik van deze combinatietherapie wordt overwogen.

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is derhalve in wezen 'natriumvrij'.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Wegens het onbekende mechanisme van door deferipron geïnduceerde neutropenie, mogen patiënten geen geneesmiddelen nemen die neutropenie kunnen veroorzaken of geneesmiddelen die tot agranulocytose kunnen leiden (zie rubriek 4.3).

Aangezien deferipron zich bindt aan metaalkationen, bestaat de mogelijkheid van interactie tussen deferipron en geneesmiddelen met trivalente kationen zoals antaciden met aluminium. Daarom is gelijktijdige toediening van antaciden die aluminium bevatten en deferipron niet aanbevolen.

De veiligheid van gelijktijdig gebruik van deferipron en vitamine C is niet officieel onderzocht. Gezien de gemelde ongewenste interactie die kan vóórkomen tussen deferoxamine en vitamine C, moet voorzichtigheid worden betracht bij gelijktijdige toediening van deferipron en vitamine C.

### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

#### Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt wegens het genotoxisch vermogen van deferipron (zie rubriek 5.3) aanbevolen effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen en te vermijden om zwanger te worden tijdens hun behandeling met Deferiprone Lipomed en gedurende 6 maanden na voltooiing van hun behandeling.

Mannen wordt aanbevolen effectieve anticonceptieve maatregelen te nemen en geen kind te verwekken terwijl zij Deferiprone Lipomed krijgen en gedurende 3 maanden na voltooiing van hun behandeling.

#### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van deferipron bij zwangere vrouwen. Dierstudies hebben reproductieve toxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het potentiële gevaar voor mensen is onbekend.

Zwangere vrouwen moet worden aangeraden onmiddellijk te stoppen met het gebruik van deferipron (zie rubriek 4.3).

#### Borstvoeding

Het is niet bekend of deferipron wordt uitgescheiden in moedermelk. Er zijn geen prenatale en postnatale reproductieonderzoeken verricht bij dieren. Deferipron mag niet worden gebruikt door vrouwen die borstvoeding geven. Als een behandeling onvermijdbaar is, moet de borstvoeding worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

#### Vruchtbaarheid

In dieronderzoek werden geen effecten op de vruchtbaarheid of vroege embryonale ontwikkeling waargenomen (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest voorkomende bijwerkingen die tijdens de behandeling met deferipron in klinische onderzoeken zijn gerapporteerd, zijn misselijkheid, braken, buikpijn en chromaturie; deze bijwerkingen traden bij meer dan 10% van de patiënten op. De ernstigste bijwerking die in klinische onderzoeken met deferipron is gemeld, is agranulocytosis, dat wordt gedefinieerd als een absolute hoeveelheid neutrofielen van minder dan  $0,5 \times 10^9/l$ ; deze bijwerking trad bij ongeveer 1% van de patiënten op. Minder ernstige neutropenie-episodes werden bij ongeveer 5% van de patiënten gemeld.

### Tabel met bijwerkingen

De bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse (SOC) en per frequentie, met de volgende indeling in frequentiegroepen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen vermeld in volgorde van afnemende ernst.

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Frequentie niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		Agranulocytose Neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoelighedsreacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Verhoogde eetlust	
Zenuwstelselaandoeningen		Hoofdpijn	
Maagdarmstelselaandoeningen	Braken Misselijkheid Buikpijn	Diarree	
Huid- en onderhuidaandoeningen			Uitslag, netelroos
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen		Artralgie	
Nier- en urinewegaandoeningen	Chromaturie		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	
Onderzoeken		Verhoogde leverenzymen	

### Beschrijving van enkele bijwerkingen

De ernstigste bijwerking gemeld in klinisch onderzoek met deferipron is agranulocytose (neutrofiële leukocytenconcentratie  $< 0,5 \times 10^9/l$ ), met een incidentie van 1,1% (0,6 gevallen per 100 patiënt-behandelingsjaren) (zie rubriek 4.4). Uit gegevens van de gepoolde klinische onderzoeken bij patiënten met systemische ijzerstapeling blijkt dat 63% van de voorvallen van agranulocytose zich voordeed in de eerste zes maanden van de behandeling, 74% in het eerste jaar en 26% na het eerste behandeljaar. De mediane tijd tot het eerste voorval van agranulocytose was 190 dagen (bereik van 22 dagen - 17,6 jaar) en de mediane duur was 10 dagen in klinische onderzoeken. Een fatale afloop werd gezien in 8,3% van de gemelde voorvallen van agranulocytose bij klinische onderzoeken en na het op de markt brengen.

De geconstateerde incidentie van de minder ernstige vorm van neutropenie (neutrofiële leukocytenconcentraties  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) is 4,9% (2,5 gevallen per 100 patiënt-behandelingsjaren). Dit percentage dient te worden bekeken in het kader van de onderliggende hoge incidentie van neutropenie bij thalassemiepatiënten, vooral bij patiënten met hypersplenie.

Episodes met diarree, meestal mild en van voorbijgaande aard, worden gemeld bij patiënten behandeld met deferipron. Gastro-intestinale verschijnselen zijn frequenter in het begin van de behandeling en verdwijnen bij de meeste patiënten binnen een paar weken zonder dat de behandeling wordt onderbroken. Bij sommige patiënten kan het heilzaam zijn de dosis deferipron te verlagen en dan weer terug te gaan naar de vorige dosis. Gevallen van artropathie, met matige pijn in een of meer gewrichten, tot ernstige artritis met effusie en significante invalidering zijn ook gemeld bij patiënten behandeld met deferipron. De gevallen van milde artropathie waren meestal van voorbijgaande aard.

Bij sommige patiënten die deferipron gebruiken, zijn verhoogde leverenzymwaarden gemeld. Bij de meeste van deze patiënten was deze verhoging asymptomatisch en voorbijgaand, en keerde terug naar baseline zonder dat de behandeling met deferipron werd gestaakt of de dosis verlaagd (zie rubriek 4.4).



Bij sommige patiënten werd er progressie van de fibrose, samenhangend met een verhoogde ijzerstapeling of hepatitis C, waargenomen.

Lage zink plasmawaarden zijn in verband gebracht met deferipron bij een klein aantal patiënten. De concentraties herstelden zich na orale zinksuppletie.

Neurologische aandoeningen (zoals cerebellaire symptomen, diplopie, laterale nystagmus, psychomotorische vertraging, handbewegingen en axiale hypotonie) zijn bij kinderen waargenomen die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2,5 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. Episodes van hypotonie, instabiliteit, niet kunnen lopen en hypertonie met onvermogen om ledematen te bewegen zijn gemeld bij kinderen in postmarketingsscenario's met standaarddoses deferipron. De neurologische aandoeningen namen gestaag af nadat deferipron gestaakt werd (zie rubrieken 4.4 en 4.9).

Het veiligheidsprofiel van combinatietherapie (deferipron en deferoxamine), waargenomen in klinische onderzoeken, postmarketingervaring of gepubliceerde literatuur, was consistent met het kenmerkende profiel voor monotherapie.

Data uit de gepoolde veiligheidsdatabase van klinische onderzoeken (1.343 patiëntblootstellingsjaren aan monotherapie met deferipron en 244 patiëntblootstellingsjaren aan deferipron en deferoxamine) tonen statistisch significante ( $p < 0,05$ ) verschillen in de incidentie van bijwerkingen op basis van Systeem/orgaanklasse voor “Hartaandoeningen”, “Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen” en “Nier- en urinewegaandoeningen”. De incidentie van “Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen” en “Nier- en urinewegaandoeningen” was lager bij combinatietherapie dan bij monotherapie, terwijl de incidentie van “Hartaandoeningen” bij combinatietherapie hoger was dan bij monotherapie. Het hogere percentage “Hartaandoeningen” dat gerapporteerd werd bij combinatietherapie vergeleken met monotherapie was mogelijk te wijten aan de hogere incidentie van patiënten met reeds bestaande hartaandoeningen die combinatietherapie kregen. Zorgvuldige monitoring van cardiale voorvallen bij patiënten met combinatietherapie is noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

#### Pediatrische patiënten

De incidentie van waargenomen bijwerkingen bij 18 kinderen en 97 volwassenen die behandeld werden met combinatietherapie was niet significant verschillend tussen de twee leeftijdsgroepen, behalve voor de incidentie van artropathie (11,1 % bij kinderen vs. geen gevallen bij volwassenen,  $p = 0,02$ ). Evaluatie van het percentage bijwerkingen per 100 patiëntblootstellingsjaren liet zien dat alleen het percentage van diarree significant hoger was bij kinderen (11,1) dan bij volwassenen (2,0,  $p = 0,01$ ).

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via **het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

### **4.9 Overdosering**

Er werden geen gevallen gemeld van acute overdosis. Er zijn echter neurologische aandoeningen (zoals cerebellaire symptomen, dubbelzien, laterale nystagmus, psychomotorische vertraging, handbewegingen en axiale hypotonie) bij kinderen waargenomen, die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2,5 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. De neurologische aandoeningen verminderden geleidelijk nadat de behandeling met deferipron werd stopgezet.

In het geval van een overdosis dient de patiënt onder nauwgezet klinisch toezicht te worden geplaatst.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: alle overige therapeutische producten, ijzerchelaatvormend middel, ATC code: V03AC02

#### Werkingsmechanisme

Het werkzame bestanddeel is deferipron (3-hydroxy-1,2-dimethylpyridine-4-on), een bidentaats ligand dat ijzer in een molaire verhouding van 3:1 bindt.

#### Farmacodynamische effecten

Klinisch onderzoek heeft uitgewezen dat deferipron de ijzeruitscheiding bevordert en dat een dosis van 25 mg/kg driemaal daags zoals aangetoond door serumferritine ijzerstapeling kan voorkomen bij thalassemiepatiënten die een transfusiebehandeling krijgen. Gegevens uit de gepubliceerde literatuur over onderzoeken naar de ijzerbalans bij patiënten met thalassemie major tonen aan dat het gelijktijdig gebruik van deferipron en deferoxamine (gelijktijdige toediening van beide chelatoren op dezelfde dag, ofwel tegelijkertijd ofwel opeenvolgend, bijv. deferipron overdag en deferoxamine 's nachts) een grotere ijzeruitscheiding bevordert dan elk van deze geneesmiddelen apart. Gebruikte doses deferipron in deze onderzoeken waren tussen 50 en 100 mg/kg/dag en doses deferoxamine tussen 40 en 60 mg/kg/dag. Chelatietherapie biedt echter niet beslist bescherming tegen orgaanbeschadiging geïnduceerd door ijzer.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In de onderzoeken LA16-0102, LA-01 en LA08-9701 werd de werkzaamheid van deferipron vergeleken met die van deferoxamine voor het controleren van het serum ferritinegehalte van thalassemiepatiënten die afhankelijk zijn van transfusies. Deferipron en deferoxamine waren equivalent bij het bevorderen van een netto stabilisatie of reductie in de ijzerstapeling in het lichaam, ondanks de continue transfusionele ijzertoevoering aan deze patiënten (geen verschil in de regressieanalyse tussen de twee behandelingsgroepen in het percentage patiënten met een negatieve serumferritinetrend;  $p > 0,05$ ).

Om de myocardiale ijzerstapeling te kwantificeren, werd ook gebruik gemaakt van een MRI-methode (magnetic resonance imaging), T2\*. Door teveel ijzer kan concentratieafhankelijk MRI T2\*-signaalverlies optreden; dat wil zeggen dat myocardiaal ijzer de myocardiale MRI T2\*-waarden verlaagt. Myocardiale MRI T2\*-waarden van minder dan 20 ms zijn een afspiegeling van ijzerstapeling in het hart. Een toename in MRI T2\* tijdens de behandeling betekent dat ijzer uit het hart wordt verwijderd. Er is een positieve correlatie gerapporteerd tussen de MRI T2\*-waarden en de hartfunctie (zoals gemeten door de linker ventriculaire ejectiefractie (LVEF)).

In onderzoek LA16-0102 werd de werkzaamheid van deferipron vergeleken met die van deferoxamine bij het verlagen van de ijzerstapeling in het hart en bij de verbetering van de hartfunctie (zoals gemeten door LVEF) in thalassemiepatiënten die afhankelijk waren van transfusies. Eenenzestig (61) patiënten met ijzerstapeling in het hart, die eerder werden behandeld met deferoxamine, werden random toegewezen aan de groep die het gebruik van deferoxamine voortzette (gemiddelde dosis 43 mg/kg/dag; N=31) of aan de groep die werd overgeschakeld op deferipron (gemiddelde dosis 92 mg/kg/dag; N=29). Gedurende het 12-maanden durende onderzoek nam de ijzerstapeling in het hart in de deferipron-groep meer af dan in de deferoxamine-groep. De cardiale T2\* van patiënten die met deferipron werden behandeld, verbeterde met meer dan 3 ms vergeleken met een verandering van ongeveer 1 ms in patiënten die met deferoxamine werden behandeld. De LVEF vertoonde tegelijkertijd een toename ten opzichte van basislijn van  $3,07 \pm 3,58$  absolute eenheden (%) in de deferipron-groep en van  $0,32 \pm 3,38$  absolute eenheden (%) in de deferoxamine-groep (verschil tussen de groepen;  $p=0,003$ ).

In onderzoek LA12-9907 werden de overleving, incidentie van hartziekte en progressie van hartziekte vergeleken in 129 patiënten met thalassemie major die ten minste 4 jaar werden behandeld met deferipron (N=54) of deferoxamine (N=75). De cardiale eindpunten werden geëvalueerd met behulp van een echocardiogram, elektrocardiogram, classificatie op basis van de New York Heart Association en overlijden door hartziekte. Er was geen significant verschil in het percentage patiënten met hartdisfunctie bij de eerste evaluatie (13% voor deferipron vs. 16% voor deferoxamine). Van de patiënten die bij de eerste evaluatie hartdisfunctie hadden, vertoonde geen van de patiënten die met deferipron werden behandeld een verslechtering in hun cardiale status vergeleken met vier (33%) patiënten die met deferoxamine werden behandeld ( $p=0,245$ ). Nieuw gediagnosticeerde hartdisfunctie trad op bij 13 (20,6%) patiënten die met deferoxamine werden behandeld en bij 2 (4,3%) patiënten die met deferipron werden behandeld en bij de eerste evaluatie geen hartziekte vertoonden ( $p=0,013$ ). Over het geheel genomen vertoonden minder patiënten die met deferipron werden behandeld een verslechtering in hun hartdisfunctie van de eerste evaluatie tot de laatste evaluatie dan patiënten die met deferoxamine werden behandeld (4% vs. 20%,  $p=0,007$ ).

Gegevens van de gepubliceerde literatuur komen overeen met de resultaten van onderzoeken, hetgeen aangeeft dat patiënten die met deferipron worden behandeld minder hartziekte en/of een toename in de overleving hebben in vergelijking met patiënten die met deferoxamine worden behandeld.

In een gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dubbelblind onderzoek is het effect geëvalueerd van combinatietherapie met deferipron en deferoxamine bij patiënten met thalassemie major die voorheen de standaardchelatie monotherapie met onderhuidse toediening van deferoxamine ontvingen en lichte tot matige myocardiale ijzerstapeling hadden (myocardiale T2\* van 8 tot 20 ms). Na randomiseren kregen 32 patiënten deferoxamine (34,9 mg/kg/dag gedurende 5 dagen/week) en deferipron (75 mg/kg/dag) en kregen 33 patiënten monotherapie met deferoxamine (43,4 mg/kg/dag gedurende 5 dagen/week). Na een jaar onderzoekstherapie vertoonden patiënten met gelijktijdige chelatietherapie een significant grotere reductie in serumferritine (van 1.574  $\mu\text{g/l}$  naar 598  $\mu\text{g/l}$  bij combinatietherapie vs. 1.379  $\mu\text{g/l}$  naar 1.146  $\mu\text{g/l}$  bij monotherapie met deferoxamine,  $p<0,001$ ), een significant grotere reductie in myocardiale ijzerstapeling, beoordeeld op een toename in MRI T2\* (van 11,7 ms naar 17,7 ms bij combinatietherapie vergeleken met 12,4 ms naar 15,7 ms bij monotherapie met deferoxamine,  $p=0,02$ ) en een significant grotere reductie in ijzerconcentratie in de lever, ook beoordeeld op een toename in MRI T2\* (van 4,9 ms naar 10,7 ms bij combinatietherapie vs. 4,2 ms naar 5,0 ms bij monotherapie met deferoxamine,  $p<0,001$ ).

Onderzoek LA37-1111 is uitgevoerd om het effect van enkele therapeutische (33 mg/kg) en supratherapeutische (50 mg/kg) orale doses deferipron te evalueren op de duur van het QT-interval van het hart bij gezonde proefpersonen. Het maximumverschil tussen de kleinste kwadratische afwijking van de therapeutische dosis en de placebo was 3,01 ms (95% eenzijdige bovenste betrouwbaarheidslimiet (*upper confidence limit*, UCL): 5,01 ms) en tussen de kleinste kwadratische afwijking van de supratherapeutische dosis en de placebo 5,23 ms (95% eenzijdige UCL: 7,19 ms). Hieruit kan geconcludeerd worden dat deferipron geen significante verlenging van het QT-interval oplevert.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Absorptie

Deferipron wordt snel geabsorbeerd uit het bovenste gedeelte van het maagdarmkanaal. De piekserumconcentratie wordt 45 tot 60 minuten na toediening van een enkele dosis bij nuchtere patiënten bereikt. Deze concentratie wordt verlengd met 2 uur bij niet-nuchtere patiënten.

Na een dosis van 25 mg/kg zijn bij niet-nuchtere patiënten lagere piekserumconcentraties waargenomen (85  $\mu\text{mol/l}$ ) dan bij nuchtere patiënten (126  $\mu\text{mol/l}$ ), hoewel er geen afname was van de hoeveelheid geresorbeerde deferipron als het met voedsel werd toegediend.

### Metabolisme

Deferipron wordt voornamelijk gemetaboliseerd tot een glucuronideconjugaat. Deze metaboliet mist het ijzerbindend vermogen vanwege inactivering van de 3-hydroxygroep van deferipron. Piekserumconcentraties van de glucuronide worden 2 tot 3 uur na toediening van deferipron bereikt.

### Eliminatie

Bij mensen wordt deferipron voornamelijk via de nieren uitgescheiden; 75% tot 90% van de ingenomen dosis wordt gedurende de eerste 24 uur in de urine teruggevonden in de vorm van vrij deferipron, de glucuronidemetaboliet en het ijzer-deferiproncomplex. Eliminatie in variabele hoeveelheden via de feces is gemeld. De eliminatiehalfwaardetijd bedraagt bij de meeste patiënten 2 tot 3 uur.

### Nierfunctiestoornis

Er is een open-label, niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek met parallelle groepen uitgevoerd om het effect van een nierfunctiestoornis op de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van een enkele 33 mg/kg orale dosis deferipron te bepalen. De deelnemers werden in vier groepen verdeeld, gebaseerd op hun eGFR (estimated glomerular filtration rate of geschatte glomerulaire filtratiesnelheid): gezonde vrijwilligers ( $\text{eGFR} \geq 90 \text{ ml/min per } 1,73\text{m}^2$ ), lichte nierfunctiestoornis ( $\text{eGFR } 60\text{-}89 \text{ ml/min per } 1,73\text{m}^2$ ), matige nierfunctiestoornis ( $\text{eGFR } 30\text{-}59 \text{ ml/min per } 1,73\text{m}^2$ ) en ernstige nierfunctiestoornis ( $\text{eGFR } 15\text{-}29 \text{ ml/min per } 1,73\text{m}^2$ ). Systemische blootstelling aan deferipron en de metaboliet ervan deferipron-3-*O*-glucuronide werd bepaald via de farmacokinetische (*pharmacokinetic*, PK) parameters maximumconcentratie ( $C_{\text{max}}$ ) en oppervlakte onder de curve (*area under the curve*, AUC).

Ongeacht de ernst van de nierfunctiestoornis werd het merendeel van de dosis deferipron in de eerste 24 uur als deferipron-3-*O*-glucuronide met de urine uitgescheiden. Er werd geen significant effect van een nierfunctiestoornis op de systemische blootstelling aan deferipron vastgesteld. Systemische blootstelling aan het inactieve 3-*O*-glucuronide werd hoger naarmate de eGFR lager was. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek hoeft het dosisschema van deferipron niet aangepast te worden voor patiënten met een nierfunctiestoornis. De veiligheid en farmacokinetiek van deferipron voor patiënten met terminaal nierfalen zijn niet bekend.

## Leverfunctiestoornis

Er werd een open-label, niet-gerandomiseerd klinisch onderzoek met parallelle groepen uitgevoerd om het effect van een leverfunctiestoornis op de veiligheid, tolerantie en farmacokinetiek van een enkele 33 mg/kg orale dosis deferipron te bepalen. De deelnemers werden verdeeld over drie groepen gebaseerd op hun child-pughscore: gezonde vrijwilligers, lichte leverfunctiestoornis (klasse A: 5-6 punten) en matige leverfunctiestoornis (klasse B: 7-9 punten). Systemische blootstelling aan deferipron en de metaboliet ervan deferipron-3-*O*-glucuronide werd bepaald via de PK-parameters  $C_{\max}$  en AUC. De AUC's van deferipron waren gelijk voor alle behandelgroepen, maar  $C_{\max}$  was 20% lager bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis vergeleken met gezonde vrijwilligers. De AUC van deferipron-3-*O*-glucuronide was 10% lager en  $C_{\max}$  20% lager bij patiënten met een lichte en matige leverfunctiestoornis, vergeleken met gezonde vrijwilligers. Er werd een ernstig ongewenst voorval van acute lever- en nierschade genoteerd bij een deelnemer met een matige leverfunctiestoornis. Gebaseerd op de resultaten van dit onderzoek is er geen aanpassing nodig in het dosisschema van deferipron voor patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis.

De invloed van een ernstige leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van deferipron en deferipron-3-*O*-glucuronide is niet onderzocht. De veiligheid en farmacokinetiek van deferipron bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zijn niet bekend.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinisch onderzoek is verricht bij dieren waaronder muizen, ratten, konijnen, honden en apen.

De meest frequente bevindingen bij dieren met ijzerstapeling bij een dosering van 100 mg/kg/dag en meer waren hematologische effecten zoals beenmergdepressie en verlaagde erytrocyten- (*red blood cells*, RBC) en leukocytentelling en/of trombocytentelling in perifere bloed.

Atrofie van de thymus, het lymfeweefsel en de testis, en hypertrofie van de bijnieren zijn gemeld bij doses van 100 mg/kg/dag of hoger bij dieren zonder ijzerstapeling.

Er is met deferipron geen carcinogeniciteitsonderzoek bij dieren gedaan. Het genotoxisch vermogen van deferipron werd beoordeeld aan de hand van een aantal *in vitro* en *in vivo* tests. Deferipron vertoonde geen directe mutagene eigenschappen, maar wel clastogene eigenschappen bij *in vitro* proeven en bij dieren.

Deferipron was teratogeen en embryotoxisch in vruchtbaarheidsonderzoek bij zwangere ratten en konijnen zonder ijzerstapeling bij lage doseringen van 25 mg/kg/dag. Er werden geen effecten op de vruchtbaarheid of de vroege embryonale ontwikkeling gerapporteerd bij mannelijke en vrouwelijke ratten zonder ijzerstapeling die orale deferipron kregen in doses van maximaal 75 mg/kg tweemaal per dag gedurende 28 dagen (mannetjes) of 2 weken (vrouwtjes) voorafgaande aan de paring tot beëindiging (mannetjes) of tot en met vroege gestatie (vrouwtjes). Bij vrouwtjes leidde een effect op oestrus tot een langere tijd tot een bevestiging van de paring bij alle geteste doses.

Er zijn geen prenatale en postnatale vruchtbaarheidsonderzoeken gedaan bij dieren.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

#### Tabletkern

Hypromellose  
Croscarmellose-natrium  
Silicium, colloïdaal watervrij  
Microkristallijne cellulose  
Magnesiumstearaat

#### Coating

Hypromellose  
Macrogol 6.000  
Titaandioxide

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Aluminium/pvc-pvdc blisterverpakking in doosjes van 100 filmomhulde tabletten

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
Duitsland  
Tel. +49 7621 1693 472  
Fax: +49 621 1693 474  
E-mail: lipomed@lipomed.com

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/18/1310/001

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 september 2018

Datum van laatste verlenging:

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN  
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE  
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN  
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET  
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND  
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**



## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
79576 Weil am Rhein  
DUITSLAND

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

### **• Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

### **• Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europese Geneesmiddelen Bureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

### **• Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zorgt ervoor dat in iedere lidstaat waar Deferiprone Lipomed op de markt wordt gebracht, alle patiënten/verzorgers die naar verwachting Deferiprone Lipomed innemen/voorschrijven een patiëntenkaart krijgen die zich in de buitenverpakking bevindt.

De patiëntenkaart moet de volgende hoofdboodschappen bevatten (volledige tekst is opgenomen in bijlage IIIA van de handelsvergunning):

- grotere bewustwording bij de patiënt van het belang om tijdens de behandeling met Deferiprone Lipomed regelmatig zijn/haar neutrofielengehalte te controleren;

- grotere bewustwording bij de patiënt van de significantie van alle symptomen van infectie tijdens de behandeling met Deferiprone Lipomed;
- waarschuwing aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd om zwangerschap te voorkomen omdat deferipron de ongeboren baby ernstige schade kan toebrengen.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETTERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKINGMOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Deferiprone Lipomed 500 mg filmomhulde tabletten  
deferipron

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg deferipron.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

100 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

Oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren beneden 25°C.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/118/1310/001

**13. PARTIJNUMMER**

Partij

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Deferiprone Lipomed 500 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP DE BLISTERVERPAKKING OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Deferiprone Lipomed 500 mg filmomhulde tabletten  
deferipron

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Lipomed GmbH

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Partij

**5. OVERIGE**

## PATIËNTENKAART

<p>((voorzijde))</p> <p><b>PATIËNTENKAART</b></p> <p><b>Belangrijke veiligheidsaanwijzingen voor patiënten die Deferiprone Lipomed innemen</b></p> <p>Voorschrijvende arts: _____</p> <p>Tel.: _____</p>	<p>((achterzijde))</p> <p><b>Zwangerschap, vruchtbaarheid, borstvoeding</b></p> <p>Gebruik Deferiprone Lipomed niet als u zwanger bent, probeert zwanger te worden of als u borstvoeding geeft. Deferiprone Lipomed kan de baby ernstige schade toebrengen. Als u zwanger bent of borstvoeding geeft tijdens uw behandeling met Deferiprone Lipomed, dient u onmiddellijk uw arts in te lichten en medisch advies in te winnen.</p> <p>Vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt aanbevolen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens hun behandeling met Deferiprone Lipomed en gedurende 6 maanden na de laatste dosis. Mannen wordt aanbevolen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens hun behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis. Vraag uw arts welke methode het meest geschikt is voor u.</p>
<p>((binnenzijde 1))</p> <p><b>Controle van het gehalte aan witte bloedcellen tijdens de behandeling met Deferiprone Lipomed</b></p> <p>Er bestaat een gering risico dat u agranulocytose ontwikkelt (zeer laag gehalte aan witte bloedcellen) wanneer u Deferiprone Lipomed gebruikt. Dit kan leiden tot een ernstige infectie. Ook al krijgen slechts 1 tot 2 van de 100 patiënten hiermee te maken, toch is het belangrijk dat u uw bloed regelmatig laat controleren.</p>	<p>((binnenzijde 2))</p> <p><b>Zorg ervoor</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. dat u uw bloed wekelijks laat controleren tijdens uw eerste behandeljaar met deferipron. Daarna zal uw arts u adviseren over de frequentie ervan.</li> <li>2. dat u onmiddellijk medische hulp inroept als u verschijnselen van een infectie ontwikkelt, zoals koorts, keelpijn of griepachtige verschijnselen. Het aantal witte bloedcellen moet binnen 24 uur gecontroleerd worden om te kijken of u mogelijk agranulocytose heeft.</li> </ol>



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de patiënt**

### **Deferiprone Lipomed 500 mg filmomhulde tabletten** deferipron

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken, want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien hebt u hem later weer nodig.
- Hebt u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- In de doos bevindt zich een patiëntenkaart. Vul deze kaart in. Lees de kaart zorgvuldig en draag hem altijd bij u. Geef deze kaart aan uw arts als u verschijnselen van een infectie krijgt, zoals koorts, keelpijn of griepachtige verschijnselen.

#### **Inhoud van deze bijsluiter:**

1. Wat is Deferiprone Lipomed en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Deferiprone Lipomed en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Deferiprone Lipomed bevat het werkzame bestanddeel deferipron. Deferiprone Lipomed is een ijzerchelator, een geneesmiddel dat overtollig ijzer uit het lichaam verwijdt.

Deferiprone Lipomed is geïndiceerd voor het behandelen van ijzerstapeling veroorzaakt door frequente bloedtransfusies bij patiënten met thalassemie major wanneer de huidige chelatietherapie gecontra-indiceerd of inadequaet is.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U hebt een voorgeschiedenis van herhaalde episodes van neutropenie (laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen)).
- U hebt een voorgeschiedenis van agranulocytose (erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen)).
- U gebruikt momenteel medicijnen waarvan bekend is dat ze neutropenie of agranulocytose veroorzaken (zie de rubriek “Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?”).
- U bent zwanger of geeft borstvoeding.

**Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

De ernstigste bijwerking die zich kan voordoen na gebruik van Deferiprone Lipomed is een erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen). Deze aandoening die ernstige neutropenie of agranulocytose heet, is bij 1 tot 2 op de 100 mensen voorgekomen die deferipron in klinische onderzoeken hebben gebruikt. Aangezien witte bloedcellen infecties helpen bestrijden, kan een laag aantal neutrofielen het risico vergroten dat u een ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie ontwikkelt. Om te controleren of u neutropenie hebt, zal uw arts bij u regelmatig (wellicht wekelijks) bloed laten afnemen tijdens uw behandeling met Deferiprone Lipomed. Dit gebeurt om het aantal witte bloedcellen te controleren. Het is erg belangrijk dat u zich aan al deze afspraken houdt. Zie de patiëntenkaart die zich in de kartonnen verpakking bevindt. Als u verschijnselen van een infectie krijgt, zoals koorts, keelpijn of griepachtige verschijnselen, roep dan onmiddellijk medische hulp in. Het aantal witte bloedcellen moet binnen 24 uur gecontroleerd worden om te kijken of u mogelijk agranulocytose heeft.

Als u HIV-positief bent of als uw nier- of leverfunctie ernstig is aangetast, dan kan uw arts u adviseren om aanvullende testen te ondergaan.

Uw arts zal u ook vragen onderzoeken naar de ijzerstapeling in het lichaam te ondergaan. Ook kan hij of zij u vragen een leverbiopsie te ondergaan.

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u Deferiprone Lipomed gaat gebruiken.

**Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruik geen medicijnen waarvan bekend is dat ze neutropenie of agranulocytose veroorzaken (zie de rubriek “Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?”). Gebruikt u naast Deferiprone Lipomed nog andere geneesmiddelen, of hebt u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waar u geen voorschrift voor nodig heeft.

Gebruik geen zuurremmende middelen op basis van aluminium terwijl u Deferiprone Lipomed gebruikt.

Raadpleeg uw arts of apotheker voordat u vitamine C gebruikt in combinatie met Deferiprone Lipomed.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Deferiprone Lipomed kan schade toebrengen aan ongeboren baby's wanneer zwangere vrouwen het gebruiken. Deferiprone Lipomed mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, behalve wanneer het duidelijk noodzakelijk is. Bent u zwanger of wordt u zwanger tijdens uw behandeling met Deferiprone Lipomed? Dan moet u onmiddellijk medisch advies inwinnen.

Zowel vrouwelijke als mannelijke patiënten wordt aanbevolen om specifieke voorzorgsmaatregelen te nemen als zij seksueel actief zijn en er enige kans bestaat op een zwangerschap. Vrouwen die zwanger kunnen worden, wordt aanbevolen om een betrouwbaar voorbehoedsmiddel te gebruiken tijdens hun behandeling met Deferiprone Lipomed en gedurende 6 maanden na de laatste dosis. Mannen wordt aanbevolen om een betrouwbaar voorbehoedsmiddel te gebruiken tijdens hun behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis. U moet dit met uw arts bespreken.

Gebruik geen Deferiprone Lipomed als u borstvoeding geeft. Zie de patiëntenkaart die zich in de kartonnen doos bevindt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

**Deferiprone Lipomed bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet en is derhalve in wezen ‘natriumvrij’.

### **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. De hoeveelheid Deferiprone Lipomed die u moet innemen is afhankelijk van uw gewicht. De gebruikelijke dosering is 25 mg/kg, driemaal daags, met een totale dagelijkse dosering van 75 mg/kg. De totale dagelijkse dosering mag niet hoger zijn dan 100 mg/kg. Neem de eerste dosis 's morgens in. Neem de tweede dosis 's middags in. Neem de derde dosis 's avonds in. Deferiprone Lipomed mag met of zonder voedsel worden ingenomen; u vindt het wellicht gemakkelijk te onthouden als u Deferiprone Lipomed met de maaltijd neemt.

#### **Hebt u te veel van dit middel ingenomen?**

Er zijn geen meldingen van een acute overdosis met deferipron. Indien u ongewild meer dan de voorgeschreven dosis zou innemen, dient u contact op te nemen met uw arts.

#### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Deferiprone Lipomed is het effectiefst als u geen doses overslaat. Als u een dosis vergeet, neem deze dan in zodra u het zich herinnert en neem de volgende dosis op de normale tijd in. Als u meer dan een enkele dosis vergeet, neem dan geen dubbele dosis om een overgeslagen dosis in te halen. Ga gewoon door met het gebruikelijke schema. U mag uw totale dagelijkse dosis niet wijzigen zonder eerst uw arts te raadplegen.

### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerking van Deferiprone Lipomed is een erg laag aantal witte bloedcellen (neutrofielen). Deze aandoening, die ernstige neutropenie of agranulocytose wordt genoemd, heeft zich bij 1 tot 2 op de 100 mensen voorgedaan die tijdens klinische onderzoeken deferipron hebben genomen. Een laag aantal witte bloedcellen kan gepaard gaan met een ernstige en mogelijk levensbedreigende infectie. U dient onmiddellijk contact op te nemen met uw arts als u symptomen van een infectie hebt, zoals koorts, keelpijn of griepachtige symptomen.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers):

- buikpijn
- misselijkheid
- braken
- rode/bruine verkleuring van de urine

Als u misselijk bent of moet overgeven, kan het helpen om Deferiprone Lipomed met voedsel in te nemen. Verkleuring van de urine komt zeer vaak voor en is niet schadelijk.

**Vaak voorkomende bijwerkingen** (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- laag aantal witte bloedcellen (agranulocytose en neutropenie)
- hoofdpijn
- diarree
- verhoogde leverenzymen
- vermoeidheid
- toegenomen eetlust

**Niet bekend** (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald):

- allergische reacties waaronder huiduitslag of galbulten

Voorvallen van gewrichtspijn en zwelling varieerden van milde pijn in één of meer gewrichten tot ernstige invaliditeit. In de meeste gevallen verdween de pijn gedurende de tijd dat de patiënten deferipron gebruikten.

### **Bijwerkingen specifiek bij kinderen**

Na het in het handel brengen van deferipron zijn er meldingen geweest van neurologische aandoeningen (zoals tremoren, loopproblemen, dubbel zien, onvrijwillige spiersamentrekkingen, problemen met bewegingscoördinatie) bij kinderen die gedurende enkele jaren vrijwillig een dosis voorgeschreven hadden gekregen die meer dan 2 maal de maximaal aanbevolen dosis van 100 mg/kg/dag bedroeg. Dit is tevens waargenomen met de standaarddosis deferipron. De kinderen herstelden van deze symptomen nadat inname van deferipron gestaakt werd.

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25 °C.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de blister na EXP. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

De werkzame stof in dit middel is deferipron. Elke filmomhulde tablet bevat 500 mg deferipron.

De andere stoffen in dit middel zijn:

Tabletkern: hypromellose, croscarmellose natrium (zie rubriek 2 “Deferiprone Lipomed bevat natrium”), watervrij colloïdaal silicium, microkristallijne cellulose, magnesiumstearaat.

Coating: hypromellose, macrogol 6.000, titaandioxide.

### **Hoe ziet Deferiprone Lipomed eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Deferiprone Lipomed 500 mg filmomhulde tabletten zijn witte tot gebroken witte, ovale tabletten met een glanzend oppervlak. De tabletten zijn voorzien van een breukgleuf en kunnen in tweeën worden gebroken. Deferiprone Lipomed is verpakt in blisters. Elk pak bevat 100 filmomhulde tabletten.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Duitsland

Tel. +49 7621 1693 472

Fax: +49 7621 1693 474

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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).