

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deferiprone Lipomed 500 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține deferipronă 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat cu formă ovală, cu aspect lucios, de culoare albă până la aproape albă. Comprimatul este de 8,2 mm x 17,2 mm x 6,7 mm și secabil. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Deferiprone Lipomed în monoterapie este indicat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier la pacienții cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

Deferiprone Lipomed în combinație cu un alt chelator (vezi pct. 4.4) este indicat la pacienții cu talasemie majoră atunci când monoterapia cu orice alt chelator de fier este inefficientă, sau atunci când prevenirea sau tratamentul consecințelor potențial letale ale supraîncărcării cu fier (în special supraîncărcarea la nivel cardiac) justifică corectarea rapidă sau intensivă (vezi pct. 4.2).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu deferipronă trebuie început și menținut de un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu talasemie.

Doze

Deferiprona este de obicei administrată în doze de 25 mg/kg, pe cale orală, de trei ori pe zi pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza per kg trebuie stabilită ținând cont de cea mai apropiată valoare ce se poate obține administrând jumătăți de comprimat. A se vedea tabelele de mai jos pentru dozele recomandate în funcție de greutatea corporală, cu creștere din 10 kg în 10 kg.

Pentru a obține o doză de 75 mg/kg/zi trebuie utilizat numărul de comprimate indicate în următoarele tabele în funcție de greutatea pacientului. În tabelele următoare sunt enumerate exemple de greutăți corporale cu creșteri de câte 10 kg.

Tabel cu doze pentru Deferiprone Lipomed 500 mg comprimate filmate

Greutate(kg)	Doza zilnică totală (mg)	Doza (mg, de 3 ori/zi)	Numărul de comprimate (de 3 ori/zi)
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

Nu se recomandă utilizarea unei doze zilnice totale mai mari de 100 mg/kg de greutate corporală, din cauza riscului potențial crescut de reacții adverse (vezi pct. 4.4, 4.8, și 4.9).

Ajustarea dozei

Efectul Deferiprone Lipomed de scădere a concentrației de fier din organism este influențat direct de doză și de gradul de supraîncărcare cu fier. După începerea tratamentului cu Deferiprone Lipomed, se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică de feritină sau a altor indicatori ai încărcării cu fier din organism o dată la două sau trei luni, pentru a evalua eficacitatea pe termen lung a tratamentului cu chelatori în controlul încărcării cu fier a organismului. Ajustarea dozelor trebuie adaptată în funcție de răspunsul individual al pacientului și de obiectivele terapeutice (menținerea sau reducerea încărcării cu fier din organism). Întreruperea tratamentului cu deferipronă trebuie luată în considerare dacă feritina serică scade sub 500 µg/l.

Ajustarea dozei la utilizarea cu alți chelatori de fier

La pacienții la care monoterapia este inadecvată, Deferiprone Lipomed poate fi utilizat cu deferoxamină la doza standard (75 mg/kg/zi), însă nu trebuie să se depășească 100 mg/kg/zi.

În cazul insuficienței cardiace induse de fier, la tratamentul cu deferoxamină se va adăuga Deferiprone Lipomed 75-100 mg/kg/zi. Se vor consulta informațiile despre medicament pentru deferoxamină.

Utilizarea concomitentă de chelatori de fier nu este recomandată la pacienții a căror feritină serică scade sub 500 µg/l datorită riscului de eliminare excesivă a fierului (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Deferiprone Lipomed la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (vezi pct. 5.2). Siguranța și farmacocinetica Deferiprone Lipomed la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

Copii și adolescenți

Datele privind administrarea deferipronei la copii cu vârsta cuprinsă între 6 și 10 ani sunt limitate și nu sunt date privind administrarea deferipronei la copii cu vârsta sub 6 ani.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Istoric de episoade repetate de neutropenie.
- Istoric de agranulocitoză.
- Sarcina (vezi pct. 4.6).
- Alăptarea (vezi pct. 4.6).
- Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaște, pacienții nu trebuie să ia medicamente despre care se știe că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Neutropenie/Agranulocitoză

S-a demonstrat faptul că deferiprona induce neutropenie, inclusiv agranulocitoză (vezi pct. 4.8 „Descrierea reacțiilor adverse selectate”). În primul an de terapie, numărul absolut de neutrofile (NAN) al pacientului trebuie monitorizat săptămânal. În cazul pacienților al căror tratament cu deferipronă nu a fost întrerupt în primul an de terapie ca urmare a scăderii numărului de neutrofile, frecvența de monitorizare a NAN poate fi extinsă pentru a coincide cu intervalul de efectuare a transfuziilor de sânge al pacientului (la fiecare 2-4 săptămâni) după un an de terapie cu deferipronă.

Trecerea de la monitorizarea săptămânală a NAN la monitorizarea cu ocazia vizitelor pentru transfuzii după 12 luni de terapie cu deferipronă trebuie făcută pentru fiecare pacient în parte, în urma evaluării de către medic a măsurii în care pacientul înțelege măsurile de reducere a riscurilor necesare în perioada terapiei (vezi pct. 4.4 de mai jos).

În studiile clinice, monitorizarea săptămânală a numărului de neutrofile s-a dovedit eficientă în identificarea cazurilor de neutropenie și agranulocitoză. Agranulocitoza și neutropenia se remit de obicei după întreruperea tratamentului cu deferipronă, însă au fost raportate cazuri de agranulocitoză letale. În cazul în care pacientul dezvoltă o infecție în timpul tratamentului cu deferipronă, tratamentul trebuie întrerupt imediat și se va obține un NAN de îndată ce este posibil. Numărul de neutrofile trebuie să fie în continuare monitorizat mai frecvent.

Pacienții trebuie să fie conștienți de faptul că trebuie să își contacteze medicul dacă prezintă orice simptome care indică o infecție (precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale). A se întrerupe imediat administrarea de deferipronă în cazul în care pacientul dezvoltă o infecție.

Mai jos este prezentat modul de tratare al cazurilor de neutropenie. Se recomandă ca acest protocol de tratament să fie stabilit înainte de începerea administrării tratamentului cu deferipronă unui pacient.

Tratamentul cu deferipronă nu trebuie inițiat dacă pacientul este neutropenic. Riscul agranulocitozei și neutropeniei este mai mare dacă NAN este mai mic decât $1,5 \times 10^9/l$.

Pentru evenimente de neutropenie ($NAN < 1,5 \times 10^9/l$ și $> 0,5 \times 10^9/l$)

Instruiți pacientul să întrerupă imediat administrarea deferipronei și a tuturor celorlalte medicamente cu potențial de inducere a neutropeniei. Pacientul trebuie să fie sfătuit să reducă la maxim contactul cu alte persoane pentru a reduce astfel riscul de infecție. Imediat după diagnosticare efectuați o hemogramă completă, cu o numărătoare a leucocitelor, corectată pentru prezența celulelor roșii nucleate, o numărătoare a neutrofilelor și o numărătoare a trombocitelor, iar apoi repetați aceste analize zilnic. Se recomandă ca în urma recuperării după neutropenie, să se continue efectuarea hemogramei, numărătoare leucocitelor, neutrofilelor și trombocitelor timp de trei săptămâni consecutiv pentru a fi siguri de recuperarea totală a pacientului. În cazul în care în același timp cu neutropenia vor apărea și simptome de infecție, trebuie efectuate culturile și procedurile de diagnosticare corespunzătoare și trebuie, de asemenea, instituit un regim terapeutic adecvat.

Pentru agranulocitoză ($NAN < 0,5 \times 10^9/l$)

Urmați indicațiile de mai sus și administrați un tratament corespunzător, de exemplu factorul stimulator al coloniilor de granulocite, începând din aceeași zi în care este identificată boală; continuați administrarea zilnică, până la ameliorare. Oferiți o izolare de protecție și, în cazul în care este posibil din punct de vedere clinic, internați pacientul în spital.

În ceea ce privește reluarea tratamentului, nu se cunosc decât informații limitate. Din acest motiv, în cazul neutropeniei, nu se recomandă reluarea acestuia. În cazul agranulocitozei, reluarea tratamentului este contraindicată.

Carcinogenitate/Mutagenitate

În ceea ce privește rezultatele de genotoxicitate, nu poate fi exclus un risc carcinogen al deferipronei (vezi pct. 5.3).

Concentrația plasmatică de Zn^{2+}

Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de Zn^{2+} și suplimentarea acesteia în cazul unui deficit.

Persoanele cu virusul HIV și alți pacienți imuno-compromiși

Nu există date privitoare la administrarea deferipronei în cazul pacienților purtători ai virusului HIV sau al altor pacienți imuno-compromiși. Dat fiind faptul că deferiprona poate fi asociată cu neutropenia și cu agranulocitoza, pacienții imuno-compromiși nu trebuie să înceapă un astfel de tratament în afara cazului în care beneficiile potențiale depășesc riscurile posibile.

Insuficiență renală sau hepatică și fibroza ficatului

Nu există informații disponibile privind utilizarea deferipronei de către pacienți cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2). Pacienții cu boală renală în stadiu terminal sau cu insuficiență hepatică severă trebuie tratați cu mare atenție. În timpul tratamentului cu deferipronă, în cazul acestor categorii de pacienți trebuie monitorizată funcția renală și cea hepatică. În cazul unei creșteri persistente a valorilor concentrației serice de alanin aminotransferază (ALT), trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului cu deferipronă.

La pacienții cu talasemie, există o asociere între fibroza ficatului și încărcarea cu fier și/sau hepatita C. Trebuie luate măsuri speciale care să asigure că procesul de chelare a fierului la pacienții cu hepatita C se realizează în condiții optime. În cazul acestor pacienți se recomandă monitorizarea atentă a histologiei ficatului.

Modificări de culoare a urinei

Pacienții trebuie informați asupra faptului că urina lor poate prezenta o modificare a culorii roșiatică/maronie datorită excreției complexului de fier - deferipronă.

Tulburări neurologice

S-au observat tulburări neurologice la copii tratați timp de câțiva ani cu doze de peste 2,5 ori mai mari decât doza recomandată, însă acestea s-au observat și la doze standard de deferipronă. Li se amintește celor care prescriu medicamentul că nu este recomandată utilizarea dozelor mai mari de 100 mg/kg și zi. Utilizarea deferipronei trebuie întreruptă dacă se observă tulburări neurologice (vezi pct. 4.8 și 4.9).

Utilizarea combinată cu alți chelatori de fier

Utilizarea terapiei combinate trebuie determinată de la caz la caz. Răspunsul la terapie trebuie evaluat periodic, și incidența evenimentelor adverse trebuie monitorizată îndeaproape. Au fost raportate decese și situații potențial letale (cauzate de agranulocitoză) la pacienții tratați cu deferipronă în combinație cu deferoxamină. Terapia combinată cu deferoxamină nu este recomandată atunci când monoterapia cu oricare dintre chelatori este adecvată, sau atunci când feritina serică scade sub 500 µg/l. Datele disponibile referitoare la utilizarea combinată de deferipronă și deferasirox sunt limitate, și se recomandă prudență atunci când se are în vedere utilizarea unei astfel de combinații.

Excipienți

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Deoarece mecanismul prin care deferiprona induce neutropenie nu se cunoaște, pacienții nu trebuie să ia medicamente despre care se știe că sunt asociate cu neutropenie sau medicamente care pot determina agranulocitoză (vezi pct. 4.3).

Deoarece deferiprona se leagă de cationii metalici, există posibilitatea de interacțiune între deferipronă și medicamente care conțin cationi trivalenți, cum ar fi antiacidele pe bază de aluminiu. Astfel, nu se recomandă administrarea concomitentă de antiacide pe bază de aluminiu și deferipronă.

Siguranța utilizării concomitente a deferipronei și a vitaminei C nu a fost studiată în mod formal. Pe baza interacțiunii adverse raportate, care poate avea loc între deferoxamină și vitamina C, trebuie luate măsuri de precauție atunci când se administrează deferipronă și vitamina C concomitent.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile cu potențial fertil/contracepția la bărbați și femei

Din cauza potențialului genotoxic al deferipronei (vezi pct. 5.3), femeilor cu potențial fertil li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficace și să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Deferiprone Lipomed și timp de 6 luni după finalizarea tratamentului.

Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri contraceptive eficace și să nu conceapă un copil în timpul administrării Deferiprone Lipomed și timp de 3 luni după finalizarea tratamentului.

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea deferipronei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om este necunoscut.

Femeile gravide trebuie sfătuite să înceteze imediat să ia deferipronă (vezi pct. 4.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă deferiprona este excretată în laptele matern. Nu au fost efectuate studii prenatale și postnatale asupra funcției de reproducere la animale. Deferiprona nu trebuie utilizată de către mamele care alăptează. În cazul în care tratamentul nu poate fi evitat, alăptarea trebuie întreruptă (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

La animale nu s-au observat efecte asupra fertilității sau etapelor precocce ale dezvoltării embrionare (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului cu deferipronă în cadrul studiilor clinice au fost greață, vărsături, dureri abdominale și cromaturie, care au fost raportate la mai mult de 10% dintre pacienți. Cea mai gravă reacție adversă raportată în studiile clinice efectuate cu deferipronă a fost agranulocitoza, definită ca un număr absolut de neutrofile mai mic de $0,5 \times 10^9/l$, care a apărut la aproximativ 1% dintre pacienți. La aproximativ 5% dintre pacienți au fost raportate episoade mai puțin severe de neutropenie.

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse sunt enumerate mai jos în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO) și frecvență, folosind următoarele grupe de frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ și $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Frecvență necunoscută
Tulburări hematologice și limfatice		Agranulocitoză Neutropenie	
Tulburări ale sistemului imunitar			Reacții de hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Creșterea poftei de mâncare	
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee	
Tulburări gastro-intestinale	Vărsături Greață Dureri abdominale	Diaree	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat			Erupție cutanată tranzitorie Urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Artralгии	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Cromaturie		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate	
Investigații diagnostice		Creșterea valorilor enzimelor hepatice	

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Cea mai gravă reacție adversă raportată în studiile clinice cu deferipronă este agranulocitoza (neutrofile $< 0,5 \times 10^9/l$), cu o incidență de 1,1% (0,6 cazuri la 100 de pacienți pe an de tratament) (vezi pct. 4.4). Datele din studii clinice centralizate la pacienți cu supraîncărcare sistemică cu fier arată că 63% dintre episoadele de agranulocitoză s-au produs în primele șase luni de tratament, 74% în primul an și 26% după un an de terapie. Timpul median până la debutul primului episod de agranulocitoză a fost de 190 de zile (cuprins între 22 de zile și 17,6 ani), iar durata medie a fost de 10 zile în studii clinice. Un rezultat letal a fost observat la 8,3% dintre episoadele de agranulocitoză raportate din studii clinice și experiența dobândită după punerea pe piață.

Incidența observată a formei cel mai puțin severe de neutropenie (neutrofile $< 1,5 \times 10^9/l$) este de 4,9% (2,5 cazuri la 100 de pacienți pe an). Această rată trebuie luată în considerare în contextul incidenței ridicate de neutropenie la pacienții suferind de talasemie, în special la cei cu hipersplenism.

S-au raportat episoade de diaree, în cele mai multe cazuri ușoară și de scurtă durată la pacienții tratați cu deferipronă. Reacțiile gastrointestinale sunt mai frecvente la începutul terapiei și la cei mai mulți pacienți acestea se remit în câteva săptămâni fără ca tratamentul să fie întrerupt. La anumiți pacienți se poate dovedi benefică reducerea dozei de deferipronă și apoi creșterea acesteia la doza anterioară. De asemenea, în cazul pacienților tratați cu deferipronă au fost semnalate evenimente de artropatie, care pot varia de la o durere ușoară la una sau mai multe încheieturi la o artrită severă cu efuziune și invaliditate semnificativă. Artropatiile ușoare sunt în general de scurtă durată.

La unii pacienți cărora li s-a administrat deferipronă au fost raportate concentrații plasmatice crescute ale enzime hepatice. În cazul celor mai mulți dintre acești pacienți, creșterea a fost asimptomatică și de scurtă durată, și a revenit la valorile normale fără întreruperea tratamentului sau micșorarea dozei de deferipronă (vezi pct. 4.4).

Unii pacienți au suferit o dezvoltare a fibrozei, asociată cu o creștere a încărcării cu fier sau cu hepatita C.

Valori scăzute ale concentrației plasmatice de zinc au fost asociate tratamentului cu deferipronă în cazul unui număr mic de pacienți. Valorile au revenit la normal prin suplimentarea orală de zinc.

S-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mișcări ale mâinilor și hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câțiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg și zi. Au fost raportate episoade de hipotonie, instabilitate, imposibilitatea de a merge, și hipertonie cu imposibilitatea mișcării membrelor la copii tratați cu doze standard de deferipronă în condiții ulterioare punerii pe piață. Tulburările neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea deferipronei (vezi pct. 4.4 și 4.9).

Profilul de siguranță al terapiei combinate (deferipronă și deferoxamină) observat în cadrul studiilor clinice, în experiența după introducerea pe piață și în literatura publicată a fost compatibil cu cel pentru monoterapie.

Datele din baza de date de siguranță centralizate obținute în cadrul studiilor clinice (1 343 ani-pacient de expunere la deferipronă în monoterapie și 244 ani-pacient de expunere la deferipronă și deferoxamină) au arătat diferențe semnificative din punct de vedere statistic ($p < 0,05$) în ceea ce privește incidența reacțiilor adverse conform clasificării pe aparate, sisteme și organe pentru „Tulburări cardiace”, „Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv” și „Tulburări renale și ale căilor urinare”. Incidențele „Tulburărilor musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv” și ale „Tulburărilor renale și ale căilor urinare” au fost mai mici pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei, în timp ce incidența „Tulburărilor cardiace” a fost mai mare pe parcursul terapiei combinate decât pe parcursul monoterapiei. Rata mai mare a „Tulburărilor cardiace” raportată pe parcursul terapiei combinate față de cea de pe parcursul monoterapiei a fost posibilă datorită incidenței mai mari a tulburărilor cardiace preexistente la pacienții care au primit terapie combinată. Este necesară monitorizarea atentă a evenimentelor cardiace la pacienții tratați cu terapie combinată (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Incidențele reacțiilor adverse prezentate de 18 copii și adolescenți, și 97 de adulți tratați cu terapie combinată nu au fost semnificativ diferite între cele două grupe de vârstă, cu excepția incidenței artropatiei (11,1% la copii versus zero la adulți, $p=0,02$). Evaluarea ratei reacțiilor pe 100 ani-pacient de expunere a arătat că numai rata diareei a fost semnificativ mai ridicată la copii și adolescenți (11,1) decât la adulți (2,0, $p=0,01$).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu s-a raportat nici un caz de supradozaj sever. Cu toate acestea, s-au observat tulburări neurologice (precum simptome cerebrale, diplopie, nistagmus lateral, încetinire psihomotorie, mișcări ale mâinilor și hipotonie axială) la copii cărora li s-a prescris în mod voluntar timp de câțiva ani, o doză de 2,5 ori mai mare decât doza maximă recomandată de 100 mg/kg și zi. Afecțiunile neurologice au regresat în mod progresiv după întreruperea tratamentului cu deferipronă.

În caz de supradozaj, este necesară supravegherea clinică atentă a pacientului.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Toate celelalte produse terapeutice, chelatori de fier, codul ATC: V03AC02

Mecanism de acțiune

Substanța activă este deferiprona (3-hidroxi-1,2-dimetilpiridin-4-ona), un ligand bidentat care se leagă de fier la un raport molar de 3:1.

Efecte farmacodinamice

Studiile clinice au demonstrat că deferiprona favorizează excreția de fier și că o doză de 25 mg/kg administrată de trei ori pe zi poate preveni dezvoltarea acumulării de fier conform evaluărilor bazate pe valoarea feritinei serice, în cazul pacienților suferind de talasemie, dependenți de transfuzii. Datele din literatura publicată referitoare la studiile privind bilanțul fierului la pacienții cu talasemie majoră arată că utilizarea de deferipronă concomitent cu deferoxamină (co-administrarea ambilor chelatori în aceeași zi, fie simultan, fie secvențial, de exemplu deferipronă în timpul zilei și deferoxamină în timpul nopții), favorizează o excreție a fierului mai mare decât oricare dintre cele două medicamente administrate individual. Dozele de deferipronă din aceste studii au variat de la 50 la 100 mg/kg/zi, iar dozele de deferoxamină de la 40 la 60 mg/kg/zi. Totuși, terapia prin chelare nu va proteja în mod necesar împotriva leziunilor organice produse de fier.

Eficacitate și siguranță clinică

Studiile LA16-0102, LA-01 și LA08-9701 au comparat eficacitatea deferipronei cu cea a deferoxaminei în controlul concentrației plasmatice de feritină la pacienții cu talasemie dependenți de transfuzie. Deferiprona și deferoxamina au fost echivalente în promovarea unei stabilizări nete sau reduceri a încărcării cu fier din organism, în pofida administrării continue de fier prin transfuzie la acești pacienți (nu s-a înregistrat nicio diferență în ceea ce privește procentul de pacienți cu valori ale concentrației plasmatice de feritină în scădere între cele două grupuri de tratament prin analiză regresivă; $p > 0,05$).

De asemenea, a fost utilizată o tehnică de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), T2*, pentru a cuantifica încărcarea cu fier la nivel miocardic. Supraîncărcarea cu fier determină o pierdere de semnal IRM T2* dependentă de concentrație, și astfel, concentrația crescută de fier de la nivel miocardic reduce valorile semnalului IRM T2* la nivel miocardic. Valorile ale semnalului IRM T2* la nivel miocardic mai mici de 20 ms reprezintă o supraîncărcare cu fier la nivelul inimii. Creșterea valorilor semnalului IRM T2* în timpul tratamentului indică faptul că fierul este eliminat de la nivelul inimii. S-a evidențiat o relație directă între valorile semnalului IRM T2* și funcția cardiacă (evaluată prin măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng – FEVS).

Studiul LA16-0102 a comparat eficacitatea deferipronei cu cea a deferoxaminei în scăderea supraîncărcării cu fier la nivel cardiac și în ameliorarea funcției cardiace (evaluată prin măsurarea FEVS) la pacienții cu talasemie dependenți de transfuzie. Șaizeci și unu de pacienți cu supraîncărcare cu fier la nivel cardiac, tratați anterior cu deferoxamină, au fost randomizați pentru a continua tratamentul cu deferoxamină (doză medie de 43 mg/kg și zi; N=31) sau pentru a schimba tratamentul cu deferipronă (doză medie de 92 mg/kg și zi, N=29). Pe parcursul celor 12 luni de studiu, deferiprona a fost superioară deferoxaminei în scăderea încărcării cu fier la nivel cardiac. A existat o ameliorare a semnalului T2* la nivel cardiac de peste 3 ms la pacienții tratați cu deferipronă, în comparație cu o modificare de aproximativ 1 ms la pacienții tratați cu deferoxamină. La același moment în timp, FEVS crescuse față de valoarea de referință cu $3,07 \pm 3,58$ unități absolute (%) la grupul de tratament cu deferipronă și cu $0,32 \pm 3,38$ unități absolute (%) la grupul de tratament cu deferoxamină (diferență între grupuri; $p=0,003$).

Studiul LA12-9907 a comparat supraviețuirea, incidența bolii cardiace și progresia bolii cardiace la 129 de pacienți cu talasemie majoră tratați timp de minim 4 ani cu deferipronă (N=54) sau deferoxamină (N=75). Valorile țintă la nivel cardiac au fost evaluate prin ecocardiogramă, electrocardiogramă, clasificarea funcțională a New York Heart Association și deces de cauză cardiacă. Nu a existat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește procentul de pacienți cu disfuncție cardiacă la prima evaluare (13% pentru deferipronă față de 16% pentru deferoxamină). Dintre pacienții cu disfuncție cardiacă la prima evaluare, niciunul dintre pacienții tratați cu deferipronă nu a prezentat agravarea afecțiunii cardiace, comparativ cu patru cazuri (33%) de agravare la cei tratați cu deferoxamină. S-au înregistrat cazuri nou diagnosticate de disfuncție cardiacă la 13 (20,6%) pacienți tratați cu deferoxamină și la 2 (4,3%) pacienți tratați cu deferipronă fără simptome de boală cardiacă la prima evaluare ($p=0,013$). În total, mai puțini pacienți tratați cu deferipronă decât pacienți tratați cu deferoxamină au prezentat o agravare a disfuncției cardiace între prima evaluare și ultima evaluare (4% față de 20%, $p=0,007$).

Datele din literatura de specialitate publicată sunt în concordanță cu rezultatele studiilor, demonstrând mai puține cazuri de boală cardiacă și/sau o rată de supraviețuire crescută la pacienții tratați cu deferipronă față de cei tratați cu deferoxamină.

Un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat efectul terapiei concomitente cu deferipronă și deferoxamină la pacienții cu talasemie majoră, care anterior primiseră monoterapie prin chelare standard cu deferoxamină administrată subcutanat, și care prezentaseră o încărcare cu fier la nivel cardiac ușoară până la moderată (T2* la nivel miocardic între 8 și 20 ms). După randomizare, 32 de pacienți au primit deferoxamină (34,9 mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână) și deferipronă (75 mg/kg/zi), iar 33 de pacienți au primit deferoxamină în monoterapie (43,4 mg/kg/zi timp de 5 zile/săptămână). După un an de terapie a studiului, pacienții tratați cu terapie prin chelare concomitentă au prezentat o reducere semnificativ mai mare a feritinei serice ($1\,574\ \mu\text{g/l}$ până la $598\ \mu\text{g/l}$ cu terapie concomitentă versus $1\,379\ \mu\text{g/l}$ până la $1146\ \mu\text{g/l}$ cu deferoxamină în monoterapie, $p<0,001$), o reducere semnificativ mai mare a supraîncărcării cu fier la nivel miocardic, evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM T2* (11,7 ms până la 17,7 ms cu terapie concomitentă vs. 12,4 ms până la 15,7 ms cu deferoxamină în monoterapie, $p=0,02$) și o reducere semnificativ mai mare a concentrației de fier la nivelul ficatului, de asemenea evaluată pe baza unei creșteri a valorilor semnalului IRM T2* (4,9 ms până la 10,7 ms cu terapie concomitentă versus 4,2 ms până la 5,0 ms cu deferoxamină în monoterapie, $p<0,001$).

Studiul LA37-1111 a fost desfășurat pentru a evalua efectul dozelor orale terapeutice (33 mg/kg) și supratераpeutice (50 mg/kg) unice de deferipronă asupra duratei intervalului QT la subiecții sănătoși. Diferența maximă dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza terаpeutică și placebo a fost de 3,01 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 5,01 ms), și cea dintre mediile celor mai mici pătrate pentru doza supratераpeutică și placebo a fost de 5,23 ms (limita superioară a intervalului de încredere unilateral de 95%: 7,19 ms). S-a concluzionat că deferiprona nu determină o prelungire semnificativă a intervalului QT.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Deferiprona este absorbită rapid din porțiunea superioară a tractului gastro-intestinal. Concentrația serică maximă este atinsă după 45-60 minute de la administrarea unei singure doze în condiții de repaus alimentar. Acest timp poate crește până la 2 ore în cazul pacienților care au mâncat înainte de administrare.

În urma administrării unei doze de 25 mg/kg, s-au detectat concentrațiile serice maxime mai mici la pacienții care au mâncat înainte de administrare (85 $\mu\text{mol/l}$), față de cei care nu au mâncat (126 $\mu\text{mol/l}$), deși cantitatea totală de deferipronă absorbită în cazul pacienților care au mâncat înainte de administrare nu a fost mai scăzută.

Metabolizare

Deferiprona este metabolizată în principal într-un glucuronoconjugat. Acestui metabolit îi lipsește capacitatea de a lega fierul datorită dezactivării grupării 3-hidroxi a deferipronei. Concentrația serică maximă a glucuronoconjugatului se atinge la 2 - 3 ore de la administrarea deferipronei.

Eliminare

La om, deferiprona este eliminată în principal prin intermediul rinichilor; între 75% și 90% din doza ingerată este eliminată prin urină în primele 24 de ore, sub formă de deferipronă liberă, metabolit glucuronoconjugat și complex de fier-deferipronă. S-a raportat de asemenea eliminarea unei cantități variabile prin intermediul fecalelor. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare la cei mai mulți pacienți este între 2 și 3 ore.

Insuficiență renală

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței renale asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de deferipronă 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 4 grupuri în funcție de rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR): voluntari sănătoși (eGFR ≥ 90 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală ușoară (eGFR 60-89 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală moderată (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²), insuficiență renală severă (eGFR 15-29 ml/min/1,73 m²). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-O-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici (FC) ai concentrației maxime (C_{max}) și ariei de sub curba concentrației (ASC).

Indiferent de gradul de insuficiență renală, cea mai mare parte a dozei de deferipronă a fost excretată în urină sub formă de deferipronă 3-O-glucuronidă în primele 24 de ore. Nu a fost observat niciun efect semnificativ al insuficienței renale asupra expunerii sistemice la deferipronă. Expunerea sistemică la 3-O-glucuronidă inactivă a crescut odată cu scăderea eGFR. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de deferipronă la pacienții cu insuficiență renală. Siguranța și farmacocinetica deferipronei la pacienți cu boală renală în stadiu terminal nu sunt cunoscute.

Insuficiență hepatică

A fost efectuat un studiu clinic în regim deschis, nerandomizat, cu grupuri paralele pentru a evalua efectul insuficienței hepatice asupra siguranței, tolerabilității și farmacocineticii unei doze orale unice de deferipronă 33 mg/kg. Subiecții au fost categorizați în 3 grupuri pe baza scorului clasificării Child-Pugh: voluntari sănătoși, insuficiență hepatică ușoară (Clasa A: 5 - 6 puncte), și insuficiență hepatică moderată (Clasa B: 7 - 9 puncte). Expunerea sistemică la deferipronă și metabolitul acesteia deferipronă 3-*O*-glucuronidă a fost evaluată folosind parametrii farmacocinetici C_{max} și ASC. Ariile de sub curbă (ASC) ale deferipronei nu au fost diferite în grupurile de tratament, însă C_{max} a fost cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. ASC pentru deferipronă-3-*O*-glucuronidă a fost cu 10% mai redusă și C_{max} cu 20% mai redusă la subiecții cu insuficiență ușoară sau moderată, comparativ cu voluntarii sănătoși. Un eveniment advers grav de afectare renală și hepatică acută a fost observat la un subiect cu insuficiență hepatică moderată. Având în vedere rezultatele acestui studiu, nu este necesară ajustarea dozei de deferipronă la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată.

Influența insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii deferipronei și deferipronei 3-*O*-glucuronidei nu a fost evaluată. Siguranța și farmacocinetica deferipronei la pacienți cu insuficiență hepatică severă nu sunt cunoscute.

5.3 Date preclinice de siguranță

Au fost efectuate studii non-clinice la diferite specii de animale, inclusiv șoareci, șobolani, iepuri, câini și maimuțe.

Cele mai frecvente rezultate obținute în cazul animalelor care nu prezentau încărcare cu fier și cărora li s-au administrat doze de 100 mg/kg și zi sau mai mari au constat în efecte hematologice, de exemplu hipocelularitatea măduvei osoase, reducerea numărului de leucocite, hematii și/sau numărului de trombocite în circulația periferică.

În cazul dozelor de 100 mg/kg și zi, sau mai mare administrate la animale care nu prezentau încărcare cu fier, s-a raportat atrofia timusului, țesuturilor limfatice, testiculelor și hipertrofia glandelor suprarenale.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu deferipronă la animale. Potențialul genotoxic al deferipronei a fost evaluat prin intermediul unor teste *in vitro* și *in vivo*. Deferiprona nu a prezentat proprietăți mutagenice directe; totuși, a prezentat anumite caracteristici clastogene în cazul testelor *in vitro* și la animale.

Deferiprona a prezentat proprietăți teratogene și embriotoxice în cadrul studiilor asupra funcției de reproducere la șoareci și iepuri gestanți care nu prezentau încărcare cu fier, la doze de cel puțin 25 mg/kg și zi. Nu s-au observat efecte asupra fertilității sau etapelor precocede ale dezvoltării embrionare la șobolanii masculi și femele fără supraîncărcare cu fier cărora li s-a administrat oral deferipronă în doze de până la 75 mg/kg de două ori pe zi timp de 28 de zile (masculi) sau 2 săptămâni (femele) înainte de împerechere și până la eliminare (masculi) sau pe durata fazei incipiente a gestației (femele). La femele, un efect asupra ciclului estral a întârziat timpul până la împerecherea confirmată pentru toate dozele testate.

Nu au fost efectuate studii prenatale și postnatale asupra funcției de reproducere la animale.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hipromeloză
Croscarmeloză sodică
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Celuloză microcristalină
Stearat de magneziu

Film

Hipromeloză
Macrogol 6 000
Dioxid de titan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din aluminiu/PVC-PVDC în cutii de 100 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1310/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 20 septembrie 2018

Data ultimei reînnoiri a autorizației:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Lipomed GmbH
Hegenheimer Strasse 2
79576 Weil am Rhein
GERMANIA

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare, detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață, și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).
- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP trebuie să se asigure că, în toate statele membre care comercializează Deferiprone Lipomed, toți pacienții/îngrijitorii care urmează să folosească Deferiprone Lipomed au primit un card pentru pacient, inclus în ambalajul secundar.

Cardul pentru pacient conține următoarele mesaje importante (textul complet este inclus în Anexa IIIA la autorizația de punere pe piață):

- Creșterea gradului de sensibilizare a pacientului cu privire la importanța monitorizării regulate a numărului de neutrofile în timpul tratamentului cu Deferiprone Lipomed
- Creșterea gradului de sensibilizare a pacientului cu privire la semnificația simptomelor de infecție în timpul administrării de Deferiprone Lipomed
- Atenționarea femeilor de vârstă fertilă să nu rămână gravide deoarece deferiprona poate afecta grav fătul

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE EXTERIOARĂ****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Deferiprone Lipomed 500 mg comprimate filmate
deferipronă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat filmat conține deferipronă 500 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

100 comprimate filmate

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/18/1310/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Deferiprone Lipomed 500 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Deferiprone Lipomed 500 mg comprimate filmate
deferipronă

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Lipomed GmbH

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

CARD PENTRU PACIENT

((Copertă față))

CARD PENTRU PACIENT**Note importante privind siguranța pentru pacienții cărora li se administrează Deferiprone Lipomed**

Medicul care prescrie: _____

Număr de telefon: _____

((Copertă spate))

Pentru femei de vârstă fertilă

Nu luați Deferiprone Lipomed dacă sunteți gravidă, încercați să rămâneți gravidă sau alăptați. Deferiprone Lipomed vă poate afecta grav copilul. Dacă sunteți gravidă sau alăptați în timpul tratamentului cu Deferiprone Lipomed, anunțați-vă medicul și solicitați imediat un consult medical.

Femeilor aflate la vârstă fertilă li se recomandă să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Deferiprone Lipomed și timp de 6 luni după ultima doză. Bărbaților li se recomandă să utilizeze metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză. Întrebați medicul dumneavoastră care metodă este cea mai potrivită pentru dumneavoastră.

((Interior 1))

Monitorizarea numărului de leucocite cu Deferiprone Lipomed

Există o mică posibilitate să dezvoltați agranulocitoză (un număr foarte scăzut de leucocite) în timpul administrării de Deferiprone Lipomed, ceea ce poate duce la o infecție gravă. Chiar dacă agranulocitoza afectează numai 1 până la 2 utilizatori din 100, este important să faceți teste regulate pentru monitorizarea sângelui.

((Interior 2))

Asigurați-vă că respectați următoarele:

1. Monitorizarea sângelui trebuie făcută săptămânal în primul an de tratament cu deferipronă și ulterior cu frecvența recomandată de medicul dumneavoastră.
2. Dacă prezentați orice simptome de infecție, precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale, solicitați imediat sfatul medicului. Numărul dumneavoastră de globule albe din sânge trebuie verificat într-un interval de 24 de ore, pentru a se vedea dacă aveți cumva agranulocitoză.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Deferiprone Lipomed 500 mg, comprimate filmate deferipronă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- În această cutie pliantă veți găsi un card pentru pacient. Trebuie să îl completați și să îl citiți cu atenție, după care să îl purtați cu dumneavoastră în permanență. Prezentați acest card medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Deferiprone Lipomed și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Deferiprone Lipomed
3. Cum să utilizați Deferiprone Lipomed
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Deferiprone Lipomed
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Deferiprone Lipomed și pentru ce se utilizează

Deferiprone Lipomed conține substanța activă deferipronă. Deferiprone Lipomed este un chelator de fier, un tip de medicament care elimină excesul de fier din organism.

Deferiprone Lipomed este utilizat pentru tratamentul supraîncărcării cu fier apărută ca urmare a transfuziilor de sânge frecvente la pacienții cu talasemie majoră atunci când terapia prin chelare curentă este contraindicată sau inadecvată.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Deferiprone Lipomed

Nu utilizați Deferiprone Lipomed

- dacă sunteți alergic la deferipronă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă aveți istoric de crize repetate de neutropenie (număr scăzut de globule albe sanguine (neutrofile));
- dacă aveți istoric de agranulocitoză (număr foarte scăzut de globule albe sanguine (neutrofile));
- dacă în prezent luați medicamente cunoscute ca producând neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Alte medicamente și Deferiprone Lipomed”);
- dacă sunteți gravidă sau alăptați.

Atenționări și precauții

Cea mai gravă reacție adversă care poate interveni atunci când luați Deferiprone Lipomed este scăderea severă a numărului de globule albe sanguine (neutrofile). Această stare, denumită și neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat deferipronă în cadrul studiilor clinice. Întrucât globulele albe sanguine ajută la lupta împotriva infecțiilor, scăderea numărului de neutrofile vă poate aduce riscul de a dezvolta infecții grave, care pot pune viața în pericol. Pentru a monitoriza neutropenia, medicul dumneavoastră vă va cere să faceți cu regularitate o analiză de sânge (pentru a vi se verifica numărul globulelor albe sanguine), în fiecare săptămână a perioadei cât luați tratament cu Deferiprone Lipomed. Este foarte important să respectați aceste termene. Vă rugăm să consultați cardul pentru pacient inclus în această cutie pliantă. Dacă prezentați orice simptome de infecție, precum febră, dureri de gât sau simptome asemănătoare celor gripale, solicitați imediat sfatul medicului. Numărul dumneavoastră de globule albe din sânge trebuie verificat într-un interval de 24 de ore, pentru a se vedea dacă aveți cumva agranulocitoză.

Dacă sunteți HIV-pozitiv sau dacă aveți insuficiență hepatică sau renală severă este posibil ca medicul dumneavoastră să vă recomande să faceți și alte teste.

Medicul dumneavoastră vă va cere de asemenea să efectuați și teste care vă vor monitoriza nivelul de acumulare al fierului. În plus, acesta vă poate cere să efectuați și biopsii hepatice.

Înainte să utilizați Deferiprone Lipomed, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Alte medicamente și Deferiprone Lipomed

Nu luați medicamente despre care se știe că determină neutropenie sau agranulocitoză (vezi punctul „Nu utilizați Deferiprone Lipomed”). Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent, sau este posibil să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Nu luați antiacide pe bază de aluminiu în același timp cu Deferiprone Lipomed.

Vă rugăm să discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul, înainte de a lua vitamina C concomitent cu Deferiprone Lipomed.

Sarcina și alăptarea

Deferiprone Lipomed poate avea efecte dăunătoare asupra copiilor nenăscuți atunci când este utilizat de către femei gravide. Deferiprone Lipomed nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Dacă sunteți gravidă sau rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Deferiprone Lipomed, solicitați imediat sfatul medicului.

Pacienților de sex feminin și masculin li se recomandă să ia măsuri speciale de precauție în timpul activității lor sexuale dacă există posibilitatea să apară o sarcină: femeilor aflate la vârsta fertilă li se recomandă să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu Deferiprone Lipomed și timp de 6 luni după ultima doză. Bărbaților li se recomandă să utilizeze măsuri eficiente de contracepție în timpul tratamentului și timp de 3 luni după ultima doză. Acest lucru trebuie discutat cu medicul dumneavoastră.

Nu utilizați Deferiprone Lipomed dacă alăptați. Vă rugăm să citiți cardul pentru pacient inclus în această cutie pliantă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Deferiprone Lipomed conține sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Deferiprone Lipomed

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Cantitatea de Deferiprone Lipomed pe care trebuie să o luați depinde de greutatea dumneavoastră. Doza uzuală este de 25 mg/kg, de 3 ori pe zi, pentru o doză zilnică totală de 75 mg/kg. Doza zilnică totală nu trebuie să depășească 100 mg/kg. Luați prima doză dimineața. Luați a doua doză după amiază. Luați a treia doză seara. Deferiprone Lipomed poate fi luat cu sau fără alimente; cu toate acestea, este posibil să vă amintiți mai ușor să luați Deferiprone Lipomed dacă îl luați în timpul mesei.

Dacă utilizați mai mult decât trebuie din Deferiprone Lipomed

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj acut cu deferipronă. Dacă ați luat în mod accidental o doză mai mare decât cea prescrisă, trebuie să contactați medicul dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Deferiprone Lipomed

Deferiprone Lipomed va acționa cu eficacitate maximă dacă nu veți uita să luați nicio doză. În cazul în care uitați să luați o doză, luați-o imediat ce vă aduceți aminte, iar doza următoare luați-o conform programului stabilit. În cazul în care uitați să administrați mai multe doze, nu administrați o doză dublă pentru a compensa dozele uitate, pur și simplu continuați să le luați conform programului stabilit. Nu modificați dozajul zilnic fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Cea mai gravă reacție adversă dată de Deferiprone Lipomed este scăderea severă a numărului de globule albe din sânge (neutrofile). Această stare, denumită și neutropenie severă sau agranulocitoză, a apărut la 1 până la 2 din 100 de persoane care au luat deferipronă în cadrul studiilor clinice. Scăderea numărului de globule albe din sânge se poate asocia cu o infecție gravă, care poate pune viața în pericol. Raportați imediat medicului dumneavoastră orice simptome de infecție, cum ar fi: febră, dureri în gât sau simptome asemănătoare gripei.

Reacții adverse foarte frecvente (pot să afecteze mai mult de 1 din 10 persoane):

- durere abdominală
- greață
- vărsături
- urină de culoare roșie-brună

Dacă aveți greață sau vărsături, poate fi util să luați Deferiprone Lipomed împreună cu alimente. Modificarea culorii urinei este o reacție adversă foarte frecventă, ea nefiind dăunătoare.

Reacții adverse frecvente (pot să afecteze până la 1 din 10 persoane):

- scăderea numărului de globule albe sanguine (agranulocitoză și neutropenie)
- dureri de cap
- diaree
- creșterea valorilor enzimelor hepatice
- oboseală
- creșterea poftei de mâncare

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile):

- reacții alergice inclusiv erupție trecătoare pe piele sau urticarie

Reacțiile de tipul articulațiilor dureroase și tumefiate variază de la durere ușoară în una sau mai multe articulații la invaliditate gravă. În majoritatea cazurilor, durerea a dispărut pe măsură ce pacienții au continuat să ia deferipronă.

Alte reacții adverse la copii și adolescenți

Din experiența ulterioară punerii pe piață a deferipronei, s-au raportat tulburări neurologice (precum tremur, tulburări de mers, vedere dublă, contracții musculare involuntare, probleme de coordonare a mișcării) la copiii și adolescenții cărora li s-a prescris în mod voluntar, timp de câțiva ani, o doză mai mare decât dublul dozei maxime recomandate de 100 mg/kg și zi și au fost observate de asemenea la copii cărora li s-au administrat doze standard de deferipronă. Aceștia și-au revenit din aceste simptome după întreruperea tratamentului cu deferipronă.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Deferiprone Lipomed

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe blister și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Deferiprone Lipomed

Substanța activă este deferiprona. Fiecare comprimat filmat conține deferipronă 500 mg.

Celelalte componente sunt:

Nucleu: hipromeloză, croscarmeloză sodică (vezi pct. 2 „Deferiprone Lipomed conține sodiu”), siliciu coloidal anhidru, celuloză microcristalină, stearat de magneziu

Film: hipromeloză, macrogol 6 000, dioxid de titan

Cum arată Deferiprone Lipomed și conținutul ambalajului

Comprimatele filmate de Deferiprone Lipomed 500 mg au o formă ovală, cu suprafața lucioasă, de culoare albă până la aproape albă. Comprimatul are șanț de divizare și poate fi divizat în două părți egale. Deferiprone Lipomed este ambalat în blistere. Fiecare ambalaj conține 100 de comprimate filmate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Lipomed GmbH

Hegenheimer Strasse 2

79576 Weil am Rhein

Germania

Telefon: +49 7621 1693 472

Fax: +49 7621 1693 474

E-mail: lipomed@lipomed.com

Acest prospect a fost revizuit în

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.