

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ciascuna compressa contiene 500 mg di deferiprone come principio attivo.

Per gli eccipienti, vedi 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Le compresse sono bianche, a forma di capsula, rivestite con film; un lato è diviso in parti uguali su cui sono impressi "APO" e "500", mentre l'altro è uniforme. La compressa è marcata con una linea centrale ed è divisibile.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore, per i quali la terapia con la deferossamina è controindicata o che presentano grave tossicità con la terapia con la deferossamina.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con il deferiprone deve essere iniziato e continuato da un medico esperto nel trattamento dei pazienti talassemici.

Il deferiprone viene somministrato in dosi di 25 mg/kg/peso corporeo, per via orale, tre volte al giorno per una dose giornaliera totale di 75 mg/kg/peso corporeo. La dose per ciascun chilogrammo di peso corporeo dovrà essere calcolata alla mezza compressa più vicina. Vedi Tabella posologica sotto.

Le dosi di oltre 100 mg/kg/giorno non sono consigliate a causa del rischio potenzialmente maggiore di reazioni indesiderate.

I dati a disposizione sull'uso del deferiprone nei bambini tra 6 e 10 anni d'età sono limitati e non sono disponibili dati sull'uso del deferiprone nei bambini di età inferiore ai 6 anni. A causa della natura degli effetti indesiderati gravi che possono insorgere con l'uso del deferiprone, è necessario tenere sotto stretto controllo tutti i pazienti. L'uso del deferiprone deve essere effettuato con cautela se la conta basale dei granulociti neutrofili circolanti (ANC) è bassa, e quando i pazienti sono affetti da insufficienza renale o disfunzione epatica. Vedere sezione 4.4 "Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego".

## Tabella posologica

Peso corporeo (kg)	Dose (mg/tre volte al giorno)	Numero di compresse (tre volte al giorno)	Dose totale giornaliera (mg)
20	500	1,0	1500
30	750	1,5	2250
40	1000	2,0	3000
50	1250	2,5	3750
60	1500	3,0	4500
70	1750	3,5	5250
80	2000	4,0	6000
90	2250	4,5	6750

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Anamnesi di episodi ricorrenti di neutropenia.

Anamnesi di agranulocitosi.

Gravidanza o allattamento.

A causa del meccanismo sconosciuto della neutropenia indotta dal deferiprone, i pazienti non dovrebbero assumere farmaci, alla cui somministrazione è stata associata la comparsa di neutropenia o farmaci che possono causare l'agranulocitosi.

### 4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

#### Neutropenia/Agranulocitosi

**Il deferiprone ha dimostrato di causare la neutropenia, compresa l'agranulocitosi. Si consiglia il controllo settimanale del numero dei granulociti neutrofili dei pazienti.** Nelle prove cliniche questo controllo ha permesso di identificare i casi di neutropenia e di agranulocitosi. La neutropenia e l'agranulocitosi si sono risolte dopo la sospensione della terapia. Se nel paziente insorge un'infezione, si deve interrompere la terapia con il deferiprone e controllare più frequentemente il numero dei granulociti neutrofili. Si dovrebbe consigliare ai pazienti di riferire immediatamente al proprio medico qualsiasi sintomo indicativo di probabile infezione, come febbre, mal di gola e sintomi di tipo influenzale.

La terapia consigliata per i casi di neutropenia viene definita di seguito. Si consiglia l'applicazione di un protocollo terapeutico prima che il paziente inizi la terapia con il deferiprone.

Non si deve iniziare la terapia con il deferiprone se il paziente è neutropenico. Il rischio di agranulocitosi e neutropenia è superiore se la conta basale dei granulociti neutrofili circolanti è inferiore a  $1,5 \times 10^9/l$ .

#### **Nel caso di neutropenia:**

Dire al paziente di sospendere immediatamente la terapia con il deferiprone e con tutti gli altri farmaci alla cui somministrazione è stata associata la comparsa di neutropenia. Si dovrebbe consigliare al paziente di limitare il contatto con altri soggetti per ridurre il possibile rischio d'infezione. Effettuare l'esame emocromocitometrico completo, la conta dei leucociti, la conta dei granulociti neutrofili, e la conta delle piastrine immediatamente alla diagnosi dell'evento e ripetere gli esami quindi giornalmente. Dopo il recupero del conteggio dei granulociti neutrofili, si consiglia di continuare ad effettuare l'esame emocromocitometrico settimanalmente, la conta corretta dei leucociti, dei granulociti neutrofili e delle piastrine per tre settimane consecutive, per accertarsi che il paziente si riprenda completamente. Qualora emergesse qualsiasi segno d'infezione sviluppata

contemporaneamente alla neutropenia, effettuare le appropriate colture ed i procedimenti diagnostici, ed istituire un regime appropriato di antibiotici.

### **Nel caso di grave neutropenia o agranulocitosi:**

Seguire le istruzioni fornite sopra e somministrare la terapia appropriata, tipo fattori di crescita granulocitici, iniziando lo stesso giorno in cui s'identifica l'evento; somministrare giornalmente finché la conta dei granulociti neutrofili viene ristabilita. Assicurare le condizioni d'isolamento e, se è clinicamente indicato, ricoverare il paziente in ospedale.

Sono disponibili dati limitati sulla ripetizione della somministrazione della dose al paziente, per cui, se insorge la neutropenia, è sconsigliata la ripetizione della dose. Se insorge l'agranulocitosi la ripetizione della dose è controindicata.

### Proprietà cancerogeniche

Non si dispone di dati relativi alle proprietà cancerogeniche del preparato. Tuttavia, in considerazione dei risultati sulla genotossicità nelle prove precliniche, non si può escludere un potenziale effetto cancerogenico del deferiprone (vedere sezione 5.3 Dati preclinici sulla sicurezza).

### Concentrazioni di ferritina sierica/ plasma $Zn^{2+}$

Si consiglia di monitorare mensilmente o almeno ogni due mesi le concentrazioni di ferritina sierica per valutare l'efficacia a lungo termine del regime di chelazione nel controllo dell'accumulo di ferro nel corpo. L'interruzione della terapia con il deferiprone dovrà essere considerata se i valori della ferritina sierica scendono al di sotto di 500 µg/l.

Si consiglia di controllare lo  $Zn^{2+}$  plasmatico, e in caso di carenza, assicurare l'apporto supplementare.

### Dati aggiuntivi disponibili in futuro

In base alle attuali conoscenze scientifiche, non è possibile fornire dati completi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio effettuerà uno studio prospettivo per valutare la clastogenicità linfocitica nei pazienti trasferiti dalla terapia con la deferossamina a quella con il deferiprone. Appena saranno disponibili, saranno inoltre forniti i dati sull'efficacia e la sicurezza dopo 4 anni di terapia con il deferiprone in circa 100 pazienti talassemici.

### Pazienti HIV positivi o altri pazienti immunocompromessi

Non sono disponibili dati sull'uso del deferiprone in pazienti HIV positivi o in altri pazienti immunocompromessi. Dato che il deferiprone è associato alla neutropenia ed all'agranulocitosi, la terapia nei pazienti immunocompromessi non dovrà essere iniziata, eccetto nei casi in cui i vantaggi potenziali superino i rischi potenziali.

### Impiego nei bambini

Sono disponibili dati limitati sull'uso del deferiprone nei bambini tra i 6 ed i 10 anni di età, e non sono disponibili dati sull'uso del deferiprone nei bambini di età inferiore ai 6 anni.

### Insufficienza renale o epatica e fibrosi epatica

Non sono disponibili dati nei pazienti affetti da compromissione renale o epatica. Poiché il deferiprone viene escreto dai reni, può esserci un maggiore rischio di complicanze nei pazienti la cui funzione renale è compromessa. Allo stesso modo, poiché il deferiprone viene metabolizzato nel fegato, occorre esercitare cautela nei pazienti affetti da disfunzione epatica. Non è ancora chiarito se il deferiprone può indurre peggioramenti della fibrosi epatica. In pazienti talassemici non vi è associazione tra la fibrosi epatica e l'epatite C. Nei pazienti con epatite C si raccomanda particolare attenzione per assicurare che la chelazione di ferro sia ottimale. Per questi pazienti si raccomanda un monitoraggio particolare dell'istologia epatica.

La funzione renale ed epatica devono essere controllate in questo gruppo di pazienti durante la terapia con il deferiprone. Nel caso di aumento persistente del siero ALT, è necessario considerare l'eventuale sospensione della terapia di deferiprone.

#### Funzione cardiaca

Non sono disponibili dati sufficienti sull'effetto del deferiprone sulla funzione cardiaca.

#### Colorazione dell'urina

I pazienti devono essere informati della colorazione rossastra/marrone dell'urina dovuta all'escrezione del complesso ferro-deferiprone.

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono state riferite le interazioni tra il deferiprone ed altri prodotti medicinali. Ma dato che questo composto si lega ai cationi metallici, esiste la possibilità di interazioni tra il deferiprone ed i prodotti medicinali catione-dipendenti trivalenti come gli antacidi a base di alluminio.

La sicurezza dell'uso concomitante del deferiprone e della vitamina C non è stata studiata. Poiché è stata riferita un'interazione negativa che può verificarsi tra la deferossamina e la vitamina C, occorre esercitare cautela quando si somministrano contemporaneamente il deferiprone e la vitamina C.

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Gli studi sulla riproduzione in ratti e conigli non affetti da sovraccarico da ferro hanno indicato che il principio attivo nel deferiprone è teratogeno e embriotossico a dosi basse fino a 25 mg/kg di peso corporeo.

Non sono disponibili dati relativi alle donne durante la gravidanza, ma in base agli studi animali, il deferiprone non deve essere usato nelle donne durante la gravidanza o l'allattamento.

Alle donne in età fertile si deve consigliare di evitare la gravidanza a causa delle proprietà mutagene e clastogene del prodotto medicinale. Si dovrebbe consigliare a queste donne di adottare misure anticoncezionali e di interrompere immediatamente l'assunzione del deferiprone in caso di gravidanza accertata o presunta.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine**

Non esistono prove che dimostrano che il deferiprone influisce sull'abilità dei pazienti di guidare veicoli o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

L'effetto indesiderato più grave della terapia, riportato durante le prove cliniche con il deferiprone, è l'agranulocitosi (granulociti neutrofili  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) con un'incidenza dell'1,2 % (0,6 casi su 100 anni-paziente di trattamento). L'incidenza della forma meno grave di neutropenia (granulociti neutrofili  $< 1,5 \times 10^9/l$ ) è di 6,5 % (3,5 casi su 100 anni-paziente). Questo tasso deve essere considerato nel contesto dell'incidenza elevata di neutropenia nei pazienti talassemici, particolarmente in quelli con ipersplenismo.

L'effetto indesiderato più comune riferito con il deferiprone è stata l'urina di colore rossastro/marrone, che è dovuta all'escrezione del complesso ferro-deferiprone.

Altri effetti comuni includono: nausea, vomito, dolore addominale ed aumento di appetito. Questi effetti sono più frequenti all'inizio della terapia con il deferiprone e nella maggior parte dei pazienti scompaiono entro qualche settimana senza dover interrompere il trattamento. In alcuni pazienti può essere utile ridurre la dose di deferiprone e riportarla poi gradualmente alla dose totale di 75 mg/kg/giorno.

In pazienti trattati con il deferiprone sono state anche riferite artropatie, che variavano dalla presenza di dolore lieve in una o diverse articolazioni ad artrite grave. La maggior parte dei pazienti migliora nonostante il proseguimento della terapia.

In pazienti trattati con il deferiprone sono stati riferiti valori elevati di alanina aminotransferasi. Nella maggior parte di questi pazienti l'aumento è stato asintomatico e transitorio, ed i valori di alanina aminotransferasi sono ritornati al livello basale senza sospendere la terapia, né ridurre la dose del deferiprone (vedere anche la sezione 4.4 “Speciali avvertenze e speciali precauzioni d'uso”). Alcuni pazienti hanno manifestato una progressione della fibrosi associata ad un aumento del sovraccarico di ferro o epatite C.

I livelli bassi di zinco plasmatico sono stati associati al deferiprone, in una minoranza dei pazienti. I livelli si sono normalizzati con l'apporto supplementare dello zinco orale.

<b>Reazione negativa</b>	<b>Tasso dell'evento (Per 100 anni-paziente)</b>	<b>Percentuale dei pazienti affetti</b>
Urina rossastra/marrone	29,2	53,8
Nausea	8,6	15,9
Dolore addominale	7,6	14,1
Vomito	7,2	13,3
Artralgia	5,1	9,4
Alanina aminotransferasi elevata	3,7	6,8
Neutropenia	3,5	6,5
Aumento di appetito	2,9	5,4
Agranulocitosi	0,6	1,2

#### **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riferiti casi di sovradosaggio acuto con il deferiprone

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Gruppo farmacoterapeutico: agente chelante del ferro codice ATC: V03AC

Il principio attivo è il deferiprone (3-idrossi-1,2-dimetilpiridina-4-one), un legante bidentato che si lega con il ferro in un rapporto molare di 3:1.

Gli studi clinici hanno dimostrato che il deferiprone è efficace nel favorire l'escrezione del ferro e può prevenire il progressivo accumulo di ferro, misurato dalla ferritina sierica, nei pazienti talassemici a regime trasfusionale regolare. La terapia di chelazione può però non proteggere dalla lesione organica causata dal ferro.

Il deferiprone è stato studiato in 247 pazienti in due studi di fase III ed in un programma d'uso compassionevole. La ferritina sierica è stata scelta come il criterio primario d'efficacia negli studi. In uno studio della durata di due anni il deferiprone è stato confrontato alla deferossamina. I livelli medi di ferritina sierica non sono risultati significativamente diversi nei due gruppi di trattamento, ma la concentrazione media epatica di ferro in pazienti trattati con deferiprone sembra aumentare di più rispetto ai pazienti trattati con deferoxamina. Pertanto, alle dosi raccomandate, il deferiprone potrebbe risultare meno efficace della deferoxamina.

L'altro studio era uno studio non comparativo, aperto, di supporto. In questo studio i pazienti hanno mantenuto i valori della ferritina sierica ai livelli precedenti allo studio. L'obiettivo principale è stato l'incidenza della agranulocitosi, che si è verificata ad una frequenza di 1,2 %.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Il deferiprone viene assorbito rapidamente dalla parte superiore dell'apparato gastrointestinale.

Secondo i risultati, la concentrazione massima nel siero avviene 45-60 minuti dopo una singola dose in pazienti digiuni, e 2 ore dopo in pazienti alimentati.

Dopo una dose di 25 mg/kg, le concentrazioni massime nel siero sono risultate minori nei pazienti alimentati (85 µmol/l) che in quelli digiuni (126 µmol/l), anche se non era presente una riduzione nella quantità di farmaco assorbita quando questo è stato somministrato con il cibo.

### Metabolismo

Il deferiprone viene metabolizzato principalmente in un coniugato del glucuronide, un metabolita non dotato di capacità di legame con il ferro a causa dell'inattivazione del gruppo 3-idrossi del deferiprone. Le concentrazioni massime del glucuronide nel siero si verificano 2-3 ore dopo la somministrazione del deferiprone.

### Eliminazione

Nell'uomo, il deferiprone viene eliminato principalmente attraverso i reni. Dagli esami effettuati risulta che il 75-90 % della dose ingerita viene recuperato nell'urina nelle prime 24 ore, sotto forma del deferiprone libero, il metabolita glucuronide ed il complesso ferro-deferiprone.

È stata riferita una quantità variabile di eliminazione nelle feci.

L'emivita di eliminazione è di 2-3 ore nella maggior parte dei pazienti.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi non clinici in specie animali, fra cui topi, ratti, conigli, cani e scimmie.

La manifestazione tossica principale osservata è stata la depressione del midollo osseo e la conseguente riduzione delle conte dei leucociti. Negli animali non affetti da sovraccarico da ferro questi effetti sono risultati dose-dipendenti e sono stati osservati a dosi di 100 mg/kg/giorno e superiori. In questi animali è presente una correlazione inversa tra la tossicità ed il sovraccarico da ferro nei tessuti.

L'atrofia del timo e dei testicoli è stata riferita a dosi di 100-400 mg/kg in animali non affetti da sovraccarico da ferro. L'ipertrofia delle ghiandole surrenali è stata osservata a dosi di 150 mg/kg in animali non affetti da sovraccarico da ferro.

Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenicità cronica con il deferiprone.

Il potenziale genotossico del deferiprone è stato valutato in una serie di prove *in vitro* ed *in vivo*. Il deferiprone non ha dimostrato proprietà mutagene dirette, ma ha dimostrato caratteristiche clastogene in sistemi non affetti da sovraccarico da ferro.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Nucleo delle compresse

Cellulosa microcristallina

Stearato di magnesio

Diossido di silicio colloidale

**Rivestimento**

Hypromellose

Macrogol

Diossido di titanio

**6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

**6.3 Periodo di validità**

3 anni

**6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**6.5 Natura e contenuto della confezione**

Il deferiprone è fornito in contenitori in polietilene ad alta densità (HDPE) contenenti 100 compresse e provvisti di chiusure a prova di bambino.

**6.6 Istruzioni per l'impiego, la manipolazione e per lo smaltimento**

Nessun requisito particolare.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Apotex Europe Ltd., 22 Clarendon Road, Leeds, LS2 9NZ, Regno Unito

**8. NUMERO(I) D'ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI****9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE****10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**