

ALLEGATO I

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, vedere 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compresse rivestite con film, bianche o biancastre e a forma di capsula. Su di un lato della compressa, diviso in parti uguali, sono impressi "APO" e "500", mentre l'altro lato è uniforme. Le compresse sono marcate con una linea centrale e sono divisibili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Ferriprox è indicato nel trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la terapia con deferossamina è controindicata o non adeguata.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con deferiprone deve essere iniziata e mantenuta da un medico esperto nel trattamento di pazienti talassemici.

Deferiprone viene comunemente somministrato per via orale come 25 mg/kg di peso corporeo tre volte al dì ad una dose quotidiana totale di 75 mg/kg di peso corporeo. La posologia per chilogrammo di peso corporeo va calcolata arrotondando alla mezza compressa. Fare riferimento alla tabella posologica sotto riportata.

Non si consigliano dosi superiori a 100 mg/kg/die a causa del potenziale aumentato rischio di reazioni avverse.

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. Data la natura grave dell'agranulocitosi che può insorgere con l'uso di deferiprone, tutti i pazienti devono essere monitorati attentamente. Prestare attenzione quando la conta assoluta dei neutrofili (ANC) è bassa, nonché quando si trattano pazienti con insufficienza renale o disfunzione epatica (vedere paragrafo 4.4).

Tabella posologica

Per ottenere una dose di circa 75 mg/kg/die, usare il numero di compresse consigliate nella seguente tabella in base al peso corporeo del paziente.

corporeo (kg)	Dose (mg, tre volte/die)	Numero di compresse (tre volte/die)	Dose giornaliera totale (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 qualsiasi degli eccipienti.

Storia di episodi ricorrenti di neutropenia.

Precedenti di agranulocitosi.

Gravidanza o allattamento (vedere paragrafo 4.6)

A causa del meccanismo sconosciuto della neutropenia indotta da deferiprone, i pazienti non devono assumere medicinali noti per essere associati a neutropenia o in grado di causare agranulocitosi (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Neutropenia/Agranulocitosi

E' stato dimostrato che deferiprone causa neutropenia, inclusa l'agranulocitosi. Si consiglia di controllare la conta dei neutrofili del paziente ogni settimana.

Negli studi clinici, il monitoraggio settimanale della conta dei neutrofili si è dimostrato efficace nell'individuare casi di neutropenia ed agranulocitosi. La neutropenia e l'agranulocitosi si sono risolte con l'interruzione del trattamento. Se un paziente sviluppa un'infezione durante il trattamento con deferiprone, interrompere la terapia e monitorare la conta dei neutrofili più frequentemente. Ai pazienti deve essere consigliato di riferire immediatamente al medico qualsiasi sintomo indicativo di infezione, quale febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza.

Di seguito si illustra il trattamento suggerito per i casi di neutropenia. Si consiglia di creare un protocollo di gestione simile prima di iniziare a trattare un paziente con deferiprone.

Il trattamento con deferiprone non deve essere iniziato nei pazienti neutropenici. 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:

Raccomandare al paziente di interrompere immediatamente il trattamento con deferiprone e con qualsiasi altro medicinale che possa causare neutropenia. Si deve consigliare al paziente di limitare il contatto con altri individui per ridurre il rischio di infezione. Ottenere una conta ematica completa, una conta dei globuli bianchi, corretta per la presenza di globuli rossi nucleati, una conta dei neutrofili ed una delle piastrine, immediatamente non appena l'evento viene diagnosticato, quindi ripetere quotidianamente. Dopo il ripristino della conta dei granulociti neutrofili, si consiglia di effettuare ogni settimana una conta

ematica completa, una conta dei globuli bianchi, dei neutrofili e delle piastrine, per tre settimane consecutive, per accertarsi che il paziente si riprenda pienamente. Se insorgesse qualsiasi sintomo di infezione in concomitanza con la neutropenia, eseguire le colture e procedure diagnostiche del caso ed iniziare il regime terapeutico appropriato.

Nel caso di neutropenia grave o agranulocitosi:

Seguire le istruzioni fornite sopra e somministrare una terapia adeguata, quale ad esempio il fattore stimolante le colonie di granulociti, iniziando lo stesso giorno in cui viene identificato l'evento; somministrare quotidianamente finché non si risolve la condizione. Provvedere all'isolamento protettivo e, se indicato clinicamente, ricoverare il paziente in ospedale.

Le informazioni disponibili sulla risomministrazione sono limitate. Pertanto, in caso di neutropenia, si consiglia di non risomministrare il prodotto. La risomministrazione è controindicata nel caso di agranulocitosi.

Cancerogenicità/mutagenicità/effetti sulla fertilità

Visti i risultati della genotossicità, non si può escludere il potenziale cancerogeno di deferiprone (vedere paragrafo 5.3). Non sono stati riportati studi animali per valutare gli effetti potenziali del deferiprone sulla fertilità.

Concentrazione sierica di ferritina/concentrazione plasmatica di Zn^{2+}

Si consiglia di controllare le concentrazioni sieriche di ferritina, o di altri indicatori del carico di ferro dell'organismo, ogni due o tre mesi per valutare l'efficacia a lungo termine della terapia chelante nel controllare il carico di ferro. Considerare l'interruzione del trattamento con deferiprone se i livelli sierici di ferritina scendono al di sotto di 500 µg/l.

Si consiglia di monitorare la concentrazione plasmatica di Zn^{2+} , e in caso di carenza assicurare l'apporto supplementare.

Pazienti HIV-positivi o altri pazienti immunocompromessi

Non sono disponibili dati sull'uso di deferiprone in pazienti HIV-positivi o in altri pazienti immunocompromessi. Dato che deferiprone può essere associato a neutropenia ed agranulocitosi, non si deve iniziare la terapia in pazienti immunocompromessi a meno che i potenziali benefici superino i potenziali rischi.

Insufficienza renale o epatica e fibrosi epatica

Non vi sono dati disponibili in pazienti con insufficienza renale o epatica. Dato che deferiprone viene eliminato principalmente per via renale, esiste il rischio potenziale di un aumento di complicanze nei pazienti con funzione renale compromessa. Allo stesso modo, poiché il deferiprone è metabolizzato nel fegato, si deve esercitare cautela nei pazienti con disfunzione epatica. Monitorare la funzione renale ed epatica in questa popolazione di pazienti durante la terapia con deferiprone. Deve essere presa in considerazione l'interruzione della terapia con deferiprone nel caso di un aumento persistente dell'alanina aminotransferasi (ALT) sierica.

Nei pazienti talassemici, esiste un'associazione tra la fibrosi epatica ed il sovraccarico di ferro e/o l'epatite C. Prestare attenzione particolare per accertare che la chelazione del ferro nei pazienti con epatite C sia ottimale. Si consiglia di monitorare attentamente l'istologia epatica in questi pazienti.

Colorazione dell'urina

Informare i pazienti che l'urina può subire una colorazione rossastro/marrone dovuta all'escrezione del complesso ferro-deferiprone.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono state riferite interazioni tra deferiprone ed altri medicinali. Tuttavia, visto che deferiprone si lega ai cationi metallici, esiste il rischio di interazioni tra deferiprone e prodotti medicinali contenenti composti cationici trivalenti, quali gli antiacidi a base di alluminio. Pertanto, si sconsiglia l'assunzione concomitante di antiacidi a base di alluminio e deferiprone.

La sicurezza dell'uso concomitante di deferiprone e vitamina C non è stata studiata formalmente. Basandosi sulla interazione avversa riportata che può insorgere tra deferossamina e la vitamina C, si deve essere cauti quando si somministrano contemporaneamente deferiprone e vitamina C.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Gravidanza: Non vi sono informazioni adeguate sull'uso di deferiprone nelle donne incinte. Gli studi animali hanno dimostrato tossicità riproduttiva (vedere il paragrafo 5.3). Il rischio potenziale negli esseri umani è sconosciuto.

Le donne in età fertile devono essere informate della necessità di evitare una gravidanza a causa delle proprietà clastogene e teratogene del medicinale. A queste donne devono essere suggerite misure contraccettive e l'immediata sospensione del trattamento con deferiprone se rimangono incinte o se pianificano una gravidanza.

Allattamento: non si sa se deferiprone viene escreto nel latte materno. Non sono stati eseguiti studi riproduttivi prenatali e postnatali negli animali. Le madri che allattano al seno non devono assumere deferiprone. Se il trattamento non può essere evitato, deve essere interrotto l'allattamento al seno.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La reazione avversa più grave riferita negli studi clinici su deferiprone è l'agranulocitosi (neutrofili $<0,5 \times 10^9/l$), con un'incidenza dello 0,8% (0,5 casi su 100 pazienti-anni di trattamento) (vedere paragrafo 4.4). L'incidenza osservata della forma meno severa di neutropenia (neutrofili $<1,5 \times 10^9/l$) è 5,9% (2,5 casi su 100 pazienti-anni). Questa percentuale va considerata nel contesto della elevata incidenza di base della neutropenia nei pazienti talassemici, specialmente in quelli con ipersplenismo.

Sono stati riferiti episodi generalmente leggeri e transitori di diarrea nei pazienti trattati con deferiprone. Gli effetti gastrointestinali sono più frequenti all'inizio della terapia e nella maggior parte dei pazienti si risolvono entro qualche settimana senza sospendere il trattamento. In alcuni pazienti può essere consigliabile ridurre la dose di deferiprone e quindi riaumentarla gradualmente fino a raggiungere la dose originale. Eventi di artropatia, che variano da dolore lieve in una o più articolazioni fino ad artrite severa con effusione e disabilità significativa, sono anche stati riferiti in pazienti trattati con deferiprone. Le artropatie lievi sono generalmente transitorie.

Sono stati riferiti livelli sierici aumentati di enzimi epatici nei pazienti che assumono deferiprone. Nella maggior parte di questi casi, l'aumento era asintomatico e transitorio, e i livelli sono ritornati ai valori iniziali senza dover sospendere il trattamento o ridurre la dose di deferiprone (vedere paragrafo 4.4).

Alcuni pazienti hanno manifestato una progressione della fibrosi associata ad un aumento del sovraccarico di ferro o epatite C.

In una minoranza di pazienti, l'assunzione di deferiprone è stata associata a bassi livelli plasmatici di zinco. I livelli si sono normalizzati con l'assunzione orale di zinco.

Reazione negativa	Tasso dell'evento (Per 100 anni-paziente)	Percentuale dei pazienti affetti
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
Aumento degli enzimi epatici	3,7	6,8
Neutropenia	2,5	5,9
Aumento di appetito	2,9	5,4
Diarrea	1,4	2,0
Agranulocitosi	0,5	0,8

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di overdose acuta. Tuttavia, dei disordini neurologici (come, per esempio, sintomi cerebellari, diplopia, nistagmo laterale, rallentamento psicomotorio, movimenti delle mani e ipotonia assiale) sono stati osservati in un paziente di nove anni al quale per due anni era stata prescritta volontariamente tre volte la dose massima raccomandata di 100 mg/kg/die. I disordini neurologici sono regrediti progressivamente dopo l'interruzione del deferiprone.

In caso di overdose, è necessaria una stretta supervisione medica del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Chelante del ferro, codice ATC: V03AC02

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

Gli studi clinici hanno dimostrato che deferiprone è efficace nel promuovere l'escrezione del ferro e che una dose di 25 mg/kg tre volte al dì può prevenire la progressione dell'accumulo del ferro, come determinato mediante ferritina sierica, in pazienti con talassemia trasfusione-dipendente. Tuttavia, la terapia chelante potrebbe non proteggere contro lesioni agli organi indotte dal ferro.

Il deferiprone è stato studiato in 247 pazienti in due studi clinici di fase III e in un programma per uso compassionevole. Negli studi è stata scelta la ferritina sierica come criterio primario di efficacia. In uno studio di due anni di durata deferiprone è stato confrontato alla deferossamina. I livelli sierici di ferritina non sono risultati significativamente differenti nei due gruppi, ma la concentrazione media di ferro nel fegato nei pazienti trattati con deferiprone sembra aumentare di più rispetto a quella dei pazienti trattati con deferossamina. Pertanto il deferiprone al dosaggio consigliato potrebbe essere meno efficace della deferossamina.

L'altro era uno studio di supporto, in aperto non controllato. In questo studio i pazienti hanno mantenuto i valori di ferritina sierica ai livelli precedenti allo studio. End-point primario è stata la incidenza di agranulocitosi, che si manifesta ad una frequenza di 1,2%.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Deferiprone viene assorbito rapidamente dalla parte superiore del tratto gastrointestinale. La concentrazione di picco sierica avviene tra 45 e 60 minuti dopo l'assunzione di una singola dose in pazienti a digiuno. Questo può prolungarsi a 2 ore nei pazienti non a digiuno.

In seguito ad una dose di 25 mg/kg, sono state riscontrate concentrazioni di picco plasmatiche più basse nei pazienti non a digiuno (85 $\mu\text{mol/l}$) rispetto a quelli a digiuno (126 $\mu\text{mol/l}$), benché non si sia notata una riduzione della quantità di deferiprone assorbita quando somministrato con il cibo.

Biotrasformazione

Deferiprone viene metabolizzato prevalentemente in glucuronato coniugato. Questo metabolita non dispone della capacità di legarsi al ferro dovuto alla disattivazione del gruppo 3-idrossi di deferiprone. Le concentrazioni sieriche di picco del glucuronide compaiono da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di deferiprone.

Eliminazione

Nell'uomo, deferiprone viene eliminato principalmente per via renale; dal 75% al 90% della dose assunta si ritrova nell'urina nelle prime 24 ore, nella forma di deferiprone libero, il metabolita glucuronide ed il complesso ferro-deferiprone. La quantità eliminata nelle feci è risultata variabile. L'emivita di eliminazione nella maggior parte dei pazienti è da 2 a 3 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi preclinici su specie animali, tra cui topi, ratti, conigli, cani e scimmie.

I risultati più comuni negli animali senza sovraccarico di ferro a dosi di 100 mg/kg/die e superiori sono stati effetti ematologici quali ipocellularità del midollo osseo e conte ridotte di globuli bianchi, globuli rossi e/o piastrine nel sangue periferico.

A dosi di 100 mg/kg/die o superiori, si sono osservati casi di atrofia del timo, dei tessuti linfatici e dei testicoli, ed ipertrofia delle ghiandole surrenali in animali senza sovraccarico di ferro.

Non sono stati eseguiti studi animali sulla cancerogenicità con deferiprone. Il potenziale genotossico di deferiprone è stato studiato con una serie di prove *in vitro* ed *in vivo*. Il deferiprone non ha mostrato proprietà mutageniche dirette, ma ha mostrato caratteristiche clastogeniche in test *in vitro* ed *in vivo* effettuati su animali.

In studi sulla riproduzione effettuati su ratti e conigli senza sovraccarico di ferro, deferiprone si è dimostrato teratogeno ed embriotossico a dosi di solo 25 mg/kg/die. Non sono stati eseguiti studi animali di tossicità riproduttiva prenatale e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo delle compresse

Cellulosa microcristallina
Magnesio stearato
Silice colloidale

Rivestimento

Ipromellosa
Macrogol
Titanio biossido

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ferriprox è fornito in flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) contenenti 100 compresse e provvisti di chiusura a prova di bambino.

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

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Apotex Europe Ltd., Rowan House, 41 London Street, Reading, Berkshire, RG1 4PS, Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/99/108/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 agosto 1999
Rinnovo dell'autorizzazione: 2 settembre 2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: 01/2006