



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DEFERIPRONE DOC 500 mg compresse rivestite con film.
DEFERIPRONE DOC 1000 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DEFERIPRONE DOC 500 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 500 mg di deferiprone.

DEFERIPRONE DOC 1000 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa contiene 1000 mg di deferiprone.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

DEFERIPRONE DOC 500 mg compresse rivestite con film.

Comprese rivestite con film, bianche o biancastre, incise con la scritta "DL 500" e una linea di frattura su di un lato e lisce sull'altro lato, con dimensioni 14,2 mm x 8,2 mm.

La compressa può essere divisa in due parti uguali.

DEFERIPRONE DOC 1000 mg compresse rivestite con film.

Comprese rivestite con film, bianche o biancastre, incise con la scritta "DH 1000" e una linea di frattura su di un lato e lisce sull'altro lato, con dimensioni 19,2 mm x 9,2 mm.

La compressa può essere divisa in due parti uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La monoterapia con DEFERIPRONE DOC è indicata nel trattamento dell'accumulo di ferro nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando l'attuale terapia chelante è controindicata o non adeguata.

DEFERIPRONE DOC in associazione con un altro chelante (vedere paragrafo 4.4) è indicato nei pazienti affetti da talassemia maggiore quando la monoterapia con un chelante del ferro è inefficace, o quando la prevenzione o il trattamento delle conseguenze potenzialmente fatali del sovraccarico di ferro (principalmente sovraccarico cardiaco) giustifica la correzione rapida o intensiva (vedere paragrafo 4.2).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

Deferiprone viene comunemente somministrato per via orale a dosi di 25 mg/kg di peso corporeo, tre volte al giorno, per una dose quotidiana totale di 75 mg/kg di peso corporeo. La posologia per kg di peso corporeo va calcolata arrotondando alla mezza compressa. Consultare le tabelle sotto riportate per la posologia raccomandata in base al peso corporeo, a incrementi di 10 kg. Per ottenere una dose di circa 75 mg/kg/die, usare il numero di compresse consigliate nelle seguenti tabelle in base al peso corporeo del paziente. Le tabelle elencano pesi corporei ad incrementi di 10 kg.

Tabella 1a: Tabella posologica per DEFERIPRONE DOC 500 mg compresse rivestite con film

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera totale (mg)	Dose (mg, tre volte/die)	Numero di compresse (tre volte/die)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0

50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

Tabella 1b: Tabella posologica per DEFERIPRONE DOC 1000 mg compresse rivestite con film

Peso corporeo (kg)	Dose giornaliera totale (mg)	Numero di compresse* da 1000 mg		
		Mattina	Mezzogiorno	Sera
20	1500	0,5	0,5	0,5
30	2250	1,0	0,5	1,0
40	3000	1,0	1,0	1,0
50	3750	1,5	1,0	1,5
60	4500	1,5	1,5	1,5
70	5250	2,0	1,5	2,0
80	6000	2,0	2,0	2,0
90	6750	2,5	2,0	2,5

*numero di compresse arrotondato alla mezza compressa più vicina

Dosi giornaliere totali di oltre 100 mg/kg di peso corporeo non sono raccomandate a causa del rischio potenzialmente aumentato di reazioni avverse (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 4.9).

Regolazione del dosaggio

L'effetto di DEFERIPRONE DOC nella riduzione dei livelli di ferro nell'organismo è direttamente proporzionale al dosaggio e al livello di sovraccarico di ferro. Dopo aver iniziato la terapia con DEFERIPRONE DOC, si consiglia di monitorare ogni due – tre mesi le concentrazioni di ferritina nel siero o di altri indicatori del carico di ferro nell'organismo, al fine di valutare l'efficacia a lungo termine del regime di chelazione nel controllo del carico di ferro nell'organismo. Il dosaggio deve essere regolato in base alla risposta e agli obiettivi terapeutici di ciascun paziente (mantenimento o riduzione del carico di ferro nell'organismo). Se la ferritina nel siero scende al di sotto di 500 µg/l, prendere in considerazione la sospensione della terapia.

Regolazioni del dosaggio quando usato con altri chelanti del ferro

Nei pazienti per i quali la monoterapia non è adeguata, è possibile usare DEFERIPRONE DOC con deferossamina alla dose standard (75 mg/kg/die) ma non si devono eccedere 100 mg/kg/die.

Nel caso di scompenso cardiaco indotto dal ferro, DEFERIPRONE DOC alla dose di 75-100 mg/kg/die deve essere aggiunto alla terapia con deferossamina. Consultare le informazioni sul prodotto per la deferossamina.

L'uso concomitante di chelanti del ferro non è raccomandato nei pazienti la cui ferritina sierica scenda al di sotto di 500 µg/l per il rischio di una eccessiva eliminazione del ferro.

Insufficienza renale

Non è richiesto un adeguamento della dose in pazienti con insufficienza renale lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e la farmacocinetica di deferiprone in pazienti con malattia renale allo stadio terminale sono sconosciute.

Insufficienza epatica

Non è richiesto un adeguamento della dose in pazienti con insufficienza epatica lieve, moderata o severa (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e la farmacocinetica di deferiprone in pazienti con insufficienza epatica severa non sono note.

Popolazione pediatrica

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 a 6 anni.

Modo di somministrazione

Uso orale.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Storia di episodi ricorrenti di neutropenia.

- Precedenti di agranulocitosi.
- Gravidanza (vedere paragrafo 4.6).
- 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 precauzioni d'impiego

Neutropenia/Agranulocitosi

È stato dimostrato che deferiprone causa neutropenia, inclusa l'agranulocitosi (vedere paragrafo 4.8 "Descrizione di reazioni avverse selezionate"). La conta assoluta dei neutrofili (ANC) del paziente deve essere monitorata settimanalmente durante il primo anno di terapia. Nei pazienti che non hanno interrotto il trattamento con DEFERIPRONE DOC nel primo anno di terapia per diminuzione della conta dei neutrofili, la frequenza del monitoraggio dell'ANC può essere estesa fino all'intervallo di trasfusione del sangue (ogni 2-4 settimane) dopo un anno di terapia con deferiprone.

L'opportunità di passare dal monitoraggio settimanale dell'ANC al monitoraggio concomitante alle sedute trasfusionali dopo 12 mesi di terapia con DEFERIPRONE DOC deve essere valutata sulla base dei casi individuali e del parere del medico in merito al grado di comprensione del paziente riguardo alle misure di riduzione del rischio necessarie durante la terapia (v. paragrafo 4.4 sotto).

Negli studi clinici, il monitoraggio settimanale della conta dei neutrofili si è dimostrato efficace nell'individuare casi di neutropenia ed agranulocitosi. L'agranulocitosi e la neutropenia si risolvono generalmente con l'interruzione di DEFERIPRONE DOC, tuttavia sono stati segnalati casi di decesso per agranulocitosi. Se il paziente sviluppa un'infezione durante il trattamento con deferiprone, interrompere immediatamente la terapia e ottenere subito un ANC. La conta dei neutrofili dovrà quindi essere monitorata con maggiore frequenza.

I pazienti devono essere informati della necessità di contattare il medico se manifestano qualsiasi sintomo indicativo di infezione (quale febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza). In caso di infezione, interrompere immediatamente il trattamento con deferiprone.

Di seguito si illustra il trattamento suggerito per i casi di neutropenia. Si raccomanda 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 di neutropenia è superiore se i valori baseline ANC sono inferiori a $1,5 \times 10^9/l$.

Per eventi di neutropenia ($ANC < 1,5 \times 10^9/l$ e $> 0,5 \times 10^9/l$):

Dare istruzioni al paziente affinché interrompa immediatamente il deferiprone e 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 (CBC), una conta dei globuli bianchi (WBC), 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, dei globuli bianchi, dei neutrofili e delle piastrine, per tre settimane consecutive, per accertarsi che il paziente si sia ripreso pienamente. Se insorgesse qualsiasi sintomo di infezione in concomitanza con la neutropenia, eseguire le colture e le procedure diagnostiche del caso ed iniziare il regime terapeutico appropriato.

Per agranulocitosi ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$):

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 medicinale. La risomministrazione è controindicata nel caso di agranulocitosi.

Cancerogenicità/mutagenicità

Visti i risultati degli studi di genotossicità, non si può escludere il potenziale cancerogeno di deferiprone (vedere paragrafo 5.3).

Concentrazione plasmatica di zinco (Zn^{2+})

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

Pazienti positivi al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) 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.

Compromissione renale o epatica e fibrosi epatica

Non vi sono dati disponibili sull'uso di deferiprone in pazienti con malattia renale allo stadio terminale o compromissione epatica severa (vedere paragrafo 5.2).

Si deve usare cautela nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale o disfunzione epatica severa. Occorre monitorare la funzione renale ed epatica in questa popolazione di pazienti durante la terapia con deferiprone. In caso di un aumento persistente della alanina aminotransferasi (ALT), si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con deferiprone.

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.

Disturbi neurologici

Sono stati osservati disturbi neurologici in bambini trattati per diversi anni con dosi superiori a 2,5 volte la dose massima raccomandata, ma tali effetti sono stati osservati anche con dosi standard di deferiprone. Si ricorda ai medici prescrittori che l'impiego di dosi superiori a 100 mg/kg/die non è raccomandato. L'utilizzo di deferiprone deve essere sospeso se si osservano disturbi neurologici (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

Uso in associazione con altri chelanti del ferro

L'uso della terapia di associazione deve essere preso in considerazione a seconda del singolo caso. La risposta alla terapia deve essere valutata periodicamente e il verificarsi di eventi avversi attentamente monitorato. Decessi e situazioni potenzialmente fatali (causate dall'agranulocitosi) sono stati riportati con l'uso di deferiprone in associazione con deferossamina. La terapia di associazione con deferossamina non è raccomandata quando la monoterapia con un chelante è adeguata o la ferritina sierica scende al di sotto di 500 µg/l. Sull'uso di deferiprone associato a deferasirox sono disponibili dati limitati e occorre prestare cautela quando si considera l'uso di tale associazione.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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 4.3).

Visto che deferiprone si lega ai cationi metallici, esiste il rischio di interazioni tra deferiprone e 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. Sulla base dell'interazione avversa riportata che può insorgere tra deferossamina e la vitamina C, si deve prestare cautela quando si somministrano contemporaneamente deferiprone e vitamina C.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione in uomini e donne

A causa del potenziale genotossico di deferiprone (vedere paragrafo 5.3), si raccomanda alle donne in età fertile di usare misure contraccettive efficaci e di evitare una gravidanza durante il trattamento con DEFERIPRONE DOC e nei 6 mesi successivi alla fine del trattamento.

Agli uomini si raccomanda di usare misure contraccettive efficaci e di non concepire un figlio durante l'assunzione di DEFERIPRONE DOC e nei 3 mesi successivi alla fine del trattamento.

Gravidanza

Non sono disponibili informazioni adeguate sull'uso di deferiprone nelle donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale nell'uomo non è noto.

Le donne in gravidanza devono essere informate sulla necessità di sospendere immediatamente deferiprone (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Non è noto se deferiprone venga escreto nel latte umano. Non sono stati condotti studi riproduttivi prenatali e postnatali su animali. Le madri che allattano non devono assumere deferiprone. Se il trattamento è inevitabile, l'allattamento deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Non sono noti effetti sulla fertilità o sul primo sviluppo embrionale negli animali (vedere paragrafo 5.3).

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

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più frequentemente segnalate nel corso della terapia con deferiprone negli studi clinici sono: nausea, vomito, dolore addominale e cromaturia; questi sintomi sono stati riportati da più del 10% dei pazienti. La reazione avversa più grave riportata con l'utilizzo del deferiprone negli studi clinici è stata l'agranulocitosi, definita come una conta assoluta dei neutrofilii inferiore a $0,5 \times 10^9/l$; tale reazione è stata osservata in circa 1% dei pazienti. In circa il 5% dei pazienti sono stati riportati episodi meno gravi di neutropenia.

Tabella delle reazioni avverse

Frequenza degli effetti indesiderati: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Elenco delle reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune ($\geq 1/10$)	Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia Agranulocitosi	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento di appetito	
Patologie del sistema nervoso		Mal di testa	
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale Vomito	Diarrea	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo			Rash Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Artralgia	
Patologie renali e urinarie	Cromaturia		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento	
Esami diagnostici		Aumento degli enzimi epatici	

Descrizione di reazioni avverse selezionate

La reazione avversa più grave riferita negli studi clinici su deferiprone è l'agranulocitosi (neutrofilii $< 0,5 \times 10^9/l$), con un'incidenza dello 1,1% (0,6 casi su 100 pazienti-anni di trattamento) (vedere paragrafo 4.4). I dati combinati degli studi clinici su pazienti con sovraccarico di ferro a livello sistemico hanno dimostrato che il 63% degli episodi di agranulocitosi si sono verificati nei primi sei mesi di trattamento, il 74% entro il primo anno e il 26% dopo un anno di terapia. Il tempo mediano di insorgenza del primo episodio di agranulocitosi è stato di 190 giorni (in un intervallo compreso tra 22 giorni e 17,6 anni) e la durata mediana è stata di 10 giorni negli studi clinici. Esito letale è stato osservato nell'8,3% degli episodi di agranulocitosi segnalati negli studi clinici e nell'esperienza post-commercializzazione.

L'incidenza osservata della forma meno grave di neutropenia (neutrofilii $< 1,5 \times 10^9/l$) è del 4,9% (2,5 casi per 100 anni-paziente). Questo valore deve essere considerato nel contesto della sottostante elevata incidenza di neutropenia nei

pazienti talassemici, specialmente in quelli affetti da 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 ri-aumentarla 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.

In alcuni pazienti sottoposti a deferiprone è stato riportato un aumento del livello degli enzimi epatici nel siero. 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.

Sono stati osservati disturbi neurologici (quali sintomi cerebellari, diplopia, nistagmo laterale, rallentamento psicomotorio, movimenti delle mani e ipotonia assiale) in bambini ai quali era stata intenzionalmente prescritta per diversi anni una dose superiore a 2,5 volte la dose massima raccomandata di 100 mg/kg/die. Dopo la commercializzazione sono stati segnalati episodi di ipotonia, instabilità, incapacità di camminare e ipertonìa con incapacità di movimento degli arti nei bambini cui era stato somministrato deferiprone alle dosi standard. I disturbi neurologici sono regrediti progressivamente dopo l'interruzione del deferiprone (vedere paragrafi 4.4 e 4.9).

Il profilo di sicurezza della terapia di associazione (deferiprone e deferossamina) osservato negli studi clinici, nell'esperienza successiva alla commercializzazione o nei lavori pubblicati in letteratura era coerente con quello caratterizzato per la monoterapia.

I dati provenienti dal database di sicurezza raggruppato degli studi clinici (1343 pazienti-anni di esposizione alla monoterapia con deferiprone e 244 pazienti-anni di esposizione alla terapia con deferiprone e deferossamina) hanno mostrato differenze statisticamente significative ($p < 0,05$) nell'incidenza di reazioni avverse basate sulla Classificazione per sistemi e organi per "Patologie cardiache", "Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" e "Patologie renali e urinarie". Le incidenze di "Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" e "Patologie renali e urinarie" sono state inferiori durante la terapia di associazione rispetto alla monoterapia, mentre l'incidenza di "Patologie cardiache" è stata superiore durante la terapia di associazione rispetto alla monoterapia. La percentuale superiore di "Patologie cardiache" riportate durante la terapia di associazione rispetto alla monoterapia era possibilmente dovuta all'incidenza superiore di patologie cardiache preesistenti nei pazienti che avevano ricevuto la terapia di associazione. Si raccomanda l'attento monitoraggio degli eventi cardiaci nei pazienti sottoposti a terapia di associazione (vedere paragrafo 4.4).

Le incidenze di reazioni avverse riscontrate in 18 bambini e 97 adulti trattati con la terapia di associazione non erano significativamente diverse tra i due gruppi di età eccetto nell'incidenza di artropatia (11,1% nei bambini vs. nessuna negli adulti, $p = 0,02$). La valutazione della percentuale di reazioni per 100 pazienti-anni di esposizione ha mostrato che soltanto la percentuale di casi di diarrea era significativamente superiore nei bambini (11,1) rispetto agli adulti (2,0, $p = 0,01$).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio acuto. Sono stati tuttavia osservati disturbi neurologici (quali sintomi cerebellari, diplopia, nistagmo laterale, rallentamento psicomotorio, movimenti delle mani e ipotonia assiale) in bambini ai quali era stata intenzionalmente prescritta per diversi anni una dose pari a oltre 2,5 volte la dose massima raccomandata di 100 mg/kg/die. I disturbi neurologici sono regrediti progressivamente dopo l'interruzione del deferiprone.

In caso di sovradosaggio, è necessaria una attenta supervisione medica del paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotti terapeutici, chelanti del ferro, codice ATC: V03AC02.

Meccanismo d'azione

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.

Effetti farmacodinamici

Gli studi clinici hanno dimostrato che deferiprone è efficace nel promuovere l'escrezione del ferro e che una dose totale di 75 mg/kg al dì può prevenire la progressione dell'accumulo del ferro, determinato come ferritina sierica, in pazienti con talassemia trasfusione-dipendente. I dati dei lavori pubblicati in letteratura sugli studi sul bilancio del ferro in pazienti con talassemia maggiore mostrano che l'uso concomitante di deferiprone con deferossamina (co-somministrazione di entrambi i chelanti del ferro nello stesso giorno, simultaneamente o sequenzialmente, ad es. deferiprone durante il giorno e deferossamina durante la notte), promuove una maggiore escrezione del ferro rispetto all'assunzione di uno solo dei due medicinali. In quegli studi, le dosi di deferiprone variavano da 50 a 100 mg/kg/die e le dosi di deferossamina da 40 a 60 mg/kg/die. Tuttavia, la terapia chelante potrebbe non proteggere contro lesioni agli organi indotte dal ferro.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli studi clinici di efficacia sono stati condotti con le compresse rivestite con film da 500 mg.

Negli Studi LA16-0102, LA-01 e LA08-9701 è stata confrontata l'efficacia di deferiprone con quella della deferossamina nel controllo della ferritina presente nel siero in pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendenti. Deferiprone e deferossamina si sono dimostrati equivalenti nel promuovere una stabilizzazione o una riduzione netta del carico di ferro nell'organismo, nonostante la somministrazione continuata di ferro in tali pazienti (tra i due gruppi di trattamento l'analisi di regressione non ha evidenziato alcuna differenza nella percentuale di pazienti con un trend negativo nella ferritina sierica; $p > 0,05$).

È stato utilizzato anche l'imaging a risonanza magnetica (RMI), T2*, al fine di quantificare il carico di ferro nel miocardio. Il sovraccarico di ferro provoca una perdita di segnale concentrazione-dipendente all'RMI T2*, il conseguente aumento del livello di ferro nel miocardio riduce i valori RMI T2* miocardici. Valori RMI T2* miocardici inferiori a 20 millisecondi evidenziano la presenza di un sovraccarico di ferro nel cuore. Un aumento dei valori RMI T2* al trattamento indica la rimozione di ferro dal cuore. È stata documentata una correlazione positiva tra i valori RMI T2* e la funzione cardiaca (misurata mediante la frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF)).

Nello studio LA16-0102 è stata confrontata l'efficacia di deferiprone con quella della deferossamina nella riduzione del sovraccarico di ferro cardiaco e nel miglioramento della funzione cardiaca (misurata mediante LVEF) nei pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendenti. 61 pazienti affetti da sovraccarico di ferro cardiaco, precedentemente trattati con deferossamina, sono stati randomizzati a proseguire il trattamento con deferossamina (dosaggio medio 43 mg/kg/die; N=31) o a passare a deferiprone dosaggio medio 92 mg/kg/die; N=29). Nel corso dei 12 mesi di durata dello studio, deferiprone ha dimostrato di essere superiore alla deferossamina nella riduzione del carico di ferro cardiaco. È stato osservato un miglioramento nei livelli cardiaci di T2* di oltre 3 millisecondi nei pazienti trattati con deferiprone, in confronto alla differenza di circa 1 millisecondo nei pazienti trattati con deferossamina. Allo stesso punto temporale, i valori di LVEF sono aumentati in confronto ai valori di baseline di $3,07 \pm 3,58$ unità assolute (%) nel gruppo trattato con deferiprone e di $0,32 \pm 3,38$ unità assolute (%) nel gruppo trattato con deferossamina (differenza tra i gruppi; $p=0,003$).

Nello Studio LA12-9907 è stata confrontata la sopravvivenza, l'incidenza di cardiopatia e la progressione della cardiopatia in 129 pazienti affetti da talassemia grave trattati per almeno 4 anni con deferiprone (N=54) o deferossamina (N=75). Gli endpoint cardiaci sono stati valutati mediante ecocardiogramma, elettrocardiogramma, la classificazione della New York Heart Association e di decessi associati a cardiopatia. Alla prima valutazione non sono state osservate differenze significative nella percentuale di pazienti affetti da disfunzione cardiaca (13% per deferiprone vs. 16% per deferossamina). Nei pazienti affetti da disfunzione cardiaca alla prima valutazione, nessuno dei pazienti trattati con deferiprone presentava un peggioramento dello stato cardiaco ($p=0,245$) in confronto a quattro pazienti (33%) trattati con deferossamina. È stata eseguita una nuova diagnosi di disfunzione cardiaca in 13 (20,6%) pazienti trattati con deferossamina e in 2 (4,3%) pazienti trattati con deferiprone che erano liberi da cardiopatia alla prima valutazione ($p=0,013$). In linea generale, in confronto ai pazienti trattati con deferossamina, un numero minore di pazienti trattati con deferiprone ha mostrato un peggioramento della disfunzione cardiaca nel confronto tra la prima e l'ultima valutazione (4% vs. 20%, $p=0,007$).

I dati osservati nei lavori pubblicati in letteratura sono in linea con i risultati degli studi dell'originatore, nei quali è stata dimostrata una riduzione della cardiopatia e/o un aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati con deferiprone in confronto ai pazienti trattati con deferossamina.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato l'effetto della terapia concomitante con deferiprone e deferossamina in pazienti con talassemia maggiore, che avevano ricevuto in precedenza la monoterapia chelante standard con deferossamina sottocutanea e avevano un carico di ferro cardiaco da lieve a moderato (T2* miocardico da 8 a 20 ms). In seguito alla randomizzazione, 32 pazienti hanno ricevuto deferossamina (34,9 mg/kg/die per 5 giorni/settimana) e deferiprone (75 mg/kg/die) e 33 pazienti hanno ricevuto la monoterapia con deferossamina (43,4 mg/kg/die per 5 giorni/settimana). Dopo un anno di terapia in studio, i pazienti sottoposti a terapia chelante

concomitante hanno riscontrato una riduzione significativamente superiore di ferritina sierica (da 1574 µg/l a 598 µg/l con la terapia concomitante vs. da 1379 µg/l a 1146 µg/l con la monoterapia con deferossamina, $p < 0,001$), una riduzione significativamente superiore nel sovraccarico di ferro nel miocardio, come valutato da un aumento dei valori RMI T2* (da 11,7 ms a 17,7 ms con la terapia concomitante vs. da 12,4 ms a 15,7 ms con la monoterapia con deferossamina, $p = 0,02$) e una riduzione significativamente superiore nella concentrazione di ferro epatico, anch'essa valutata mediante un aumento dei valori RMI T2* (da 4,9 ms a 10,7 ms con la terapia concomitante vs. da 4,2 ms a 5,0 ms con la monoterapia con deferossamina, $p < 0,001$).

Lo studio LA37-1111 è stato condotto per valutare l'effetto di dosi singole terapeutiche (33 mg/kg) e dosi singole sovraterapeutiche (50 mg/kg) orali di deferiprone sulla durata dell'intervallo QT cardiaco in soggetti sani. La differenza massima tra le medie LS della dose terapeutica e del placebo era di 3,01 ms (95% limite superiore dell'intervallo di confidenza ad una coda: 5,01 ms), e tra le medie LS della dose sovraterapeutica e del placebo era di 5,23 ms (95% limite superiore dell'intervallo di confidenza ad una coda: 7,19 ms). Si è concluso che deferiprone non produce alcun prolungamento significativo dell'intervallo QT.

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 µmol/l) rispetto a quelli a digiuno (126 µmol/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.

Insufficienza renale

È stato condotto uno studio clinico a gruppi paralleli, non randomizzato, in aperto, per valutare l'effetto della funzionalità renale compromessa sulla sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di una singola dose orale di 33 mg/kg di deferiprone compresse rivestite con film. I soggetti sono stati suddivisi in 4 gruppi sulla base della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR): volontari sani (eGFR ≥ 90 mL/min/1,73 m²), compromissione renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m²), compromissione renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m²) e compromissione renale grave (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m²). L'esposizione sistemica a deferiprone e al suo metabolita deferiprone 3-O-glucuronide è stata valutata mediante i parametri PK C_{max} e AUC.

Indipendentemente dal grado di compromissione renale, la maggior parte della dose di deferiprone è stata escreta nelle urine nelle prime 24 ore sotto forma di deferiprone 3-O-glucuronide. Non è stato osservato nessun effetto significativo della compromissione renale sull'esposizione sistemica a deferiprone.

L'esposizione sistemica al 3-O-glucuronide inattivo è risultata aumentata con il diminuire della eGFR.

Sulla base dei risultati di questo studio, non è necessario nessun adeguamento del regime di dose di deferiprone in pazienti con funzionalità renale compromessa. La sicurezza e la farmacocinetica di deferiprone in pazienti con malattia renale allo stadio terminale non sono note.

Insufficienza epatica

È stato condotto uno studio clinico a gruppi paralleli, non randomizzato, in aperto, per valutare l'effetto della compromissione della funzionalità epatica sulla sicurezza, la tollerabilità e la farmacocinetica di una singola dose orale di 33 mg/kg di deferiprone compresse rivestite con film. I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi sulla base del punteggio di classificazione Child-Pugh: volontari sani, compromissione epatica lieve (Classe A: 5-6 punti) e compromissione epatica moderata (Classe B: 7-9 punti). L'esposizione sistemica a deferiprone e al suo metabolita deferiprone 3-O-glucuronide è stata valutata mediante i parametri PK C_{max} ed AUC. Le AUC di deferiprone non differivano tra i gruppi di trattamento, ma la C_{max} era diminuita del 20% nei soggetti con compromissione epatica lieve o moderata rispetto ai volontari sani. L'AUC del deferiprone 3-O-glucuronide è diminuita del 10% e la C_{max} del 20% nei soggetti con compromissione lieve o moderata rispetto ai volontari sani. Un evento avverso grave di danno epatico e renale acuto è stato osservato in un soggetto con compromissione epatica moderata. Sulla base dei risultati di questo studio, non è richiesto alcun adeguamento del regime di dose di deferiprone in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata.

Non è stata valutata l'influenza della compromissione epatica severa sulla farmacocinetica di deferiprone e deferiprone

3-O-glucuronide. La sicurezza e la farmacocinetica di deferiprone in pazienti con compromissione epatica severa non sono note.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi non clinici 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 (WBC), globuli rossi (RBC) 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 mutagene dirette, tuttavia ha mostrato caratteristiche clastogene nei test *in vitro* e negli animali.

In studi sulla riproduzione effettuati su ratti e conigli gravidi senza sovraccarico di ferro, deferiprone si è dimostrato teratogeno ed embriotossico a dosi di solo 25 mg/kg/die. Non sono stati osservati effetti sulla fertilità o sul primo sviluppo embrionale nei ratti maschi e femmine senza sovraccarico di ferro che hanno ricevuto deferiprone per via orale a dosaggi sino a 75 mg/kg due volte al giorno per 28 giorni (maschi) o 2 settimane (femmine) prima dell'accoppiamento e sino alla conclusione dello studio (maschi) o durante le prime fasi di gestazione (femmine). Nelle femmine, un effetto sul ciclo estrale ha ritardato il tempo di conferma dell'accoppiamento a tutti i dosaggi testati.

Non sono stati eseguiti studi animali di tossicità riproduttiva prenatale e postnatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Amido pregelatinizzato (mais)
Magnesio stearato

Rivestimento

Ipromellosa
Idrossipropilcellulosa
Titanio diossido
Macrogol

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le compresse da 500 mg sono disponibili in blister bianchi PVC/PE/PVDC/Alluminio, in confezioni da 100 compresse. Le compresse da 1000 mg sono disponibili in blister bianchi PVC/PE/PVDC/Alluminio, in confezioni da 50 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. – Via Turati 40 – 20121 Milano – Italia.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC 045565013 - 500 mg compresse rivestite con film - 100 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL
AIC 045565025 - 1000 mg compresse rivestite con film - 50 compresse in blister PVC/PE/PVDC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: Agosto 2018.
Data del rinnovo più recente: Dicembre 2022.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2024.