

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film.  
Ferriprox 1 000 mg compresse rivestite con film.

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

Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film.

Ciascuna compressa contiene 500 mg di deferiprone.

Ferriprox 1 000 mg compresse rivestite con film.

Ciascuna compressa contiene 1 000 mg di deferiprone.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film.

Compressa rivestita con film, bianca o biancastra 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 dimensioni della compressa sono 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm e la compressa è dotata di solco di divisione. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

Ferriprox 1 000 mg compresse rivestite con film.

Compressa rivestita con film, bianca o biancastra e a forma di capsula. Su di un lato della compressa, diviso in parti uguali, sono impressi "APO" e "1000", mentre l'altro lato è uniforme. Le dimensioni della compressa sono 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm e la compressa è dotata di solco di divisione. La compressa può essere divisa in due metà uguali.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

Ferriprox 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 Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film**

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose giornaliera totale (mg)</b>	<b>Dose (mg, tre volte/die)</b>	<b>Numero di compresse (tre volte/die)</b>
20	1 500	500	1,0
30	2 250	750	1,5
40	3 000	1 000	2,0
50	3 750	1 250	2,5
60	4 500	1 500	3,0
70	5 250	1 750	3,5
80	6 000	2 000	4,0
90	6 750	2 250	4,5

**Tabella 1b: Tabella posologica per Ferriprox 1\_000 mg compresse rivestite con film**

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose giornaliera totale (mg)</b>	<b>Numero di compresse* da 1_000 mg</b>		
		<b>Mattina</b>	<b>Mezzogiorno</b>	<b>Sera</b>
20	1 500	0,5	0,5	0,5
30	2 250	1,0	0,5	1,0
40	3 000	1,0	1,0	1,0
50	3 750	1,5	1,0	1,5
60	4 500	1,5	1,5	1,5
70	5 250	2,0	1,5	2,0
80	6 000	2,0	2,0	2,0
90	6 750	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 Ferriprox 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 Ferriprox, 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 Ferriprox 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, Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 e agranulocitosi. L'agranulocitosi e la neutropenia si risolvono generalmente con l'interruzione di Ferriprox, 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 qualunque 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 di 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 ri-somministrazione sono limitate. Pertanto, in caso di neutropenia, si consiglia di non risomministrare il medicinale. La ri-somministrazione 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.

Insufficienza renale o epatica e fibrosi epatica

Non vi sono dati disponibili sull'uso di deferiprone in pazienti con malattia renale allo stadio terminale o insufficienza 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 neutrofili 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**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia Agranulocitosi	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito aumentato	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
Patologie gastrointestinali	Nausea Dolore addominale Vomito	Diarrea	

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (≥1/10)</b>	<b>Comune (≥1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
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		Stanchezza	
Esami diagnostici		Enzimi epatici aumentati	

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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 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% nel 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 (neutrofili  $<1,5 \times 10^9/L$ ) 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 ipertonica 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 (1 343 pazienti-anni di esposizione alla monoterapia con Ferriprox e 244 pazienti-anni di esposizione alla terapia con Ferriprox 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 riportato nell'[allegato V](#).

### **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 Ferriprox 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 Ferriprox con deferossamina (co-somministrazione di entrambi i chelanti del ferro nello stesso giorno, simultaneamente o sequenzialmente, ad es. Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox con quella della deferossamina nel controllo della ferritina presente nel siero in pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendenti. Ferriprox 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 ms 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 Ferriprox 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 Ferriprox dosaggio medio 92 mg/kg/die; N=29). Nel corso dei 12 mesi di durata dello studio, Ferriprox 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 ms nei pazienti trattati con Ferriprox, in confronto alla differenza di circa 1 ms 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 Ferriprox 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 Ferriprox (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 Ferriprox vs. 16% per deferossamina). Nei pazienti affetti da disfunzione cardiaca alla prima valutazione, nessuno dei pazienti trattati con Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 sponsorizzati dall'azienda, nei quali è stata dimostrata una riduzione della cardiopatia e/o un aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati con Ferriprox in confronto ai pazienti trattati con deferossamina.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato l'effetto della terapia concomitante con Ferriprox 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 Ferriprox (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 1 574  $\mu\text{g/L}$  a 598  $\mu\text{g/L}$  con la terapia concomitante vs. da 1 379  $\mu\text{g/L}$  a 1 146  $\mu\text{g/L}$  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 Ferriprox 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  $\mu\text{mol/L}$ ) 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.

### 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 Ferriprox compresse rivestite con film. I soggetti sono stati suddivisi in 4 gruppi sulla base della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR): volontari sani (eGFR  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), insufficienza renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), insufficienza renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e insufficienza renale severa (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). L'esposizione sistemica a deferiprone e al suo metabolita deferiprone 3-*O*-glucuronide è stata valutata mediante i parametri PK C<sub>max</sub> e AUC.

Indipendentemente dal grado di insufficienza renale, la maggior parte della dose di Ferriprox è stata escreta nelle urine nelle prime 24 ore sottoforma di deferiprone 3-*O*-glucuronide. Non è stato osservato nessun effetto significativo dell'insufficienza 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 Ferriprox in pazienti con funzionalità renale compromessa. La sicurezza e la farmacocinetica di Ferriprox 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 Ferriprox compresse rivestite con film. I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi sulla base del punteggio di classificazione Child-Pugh: volontari sani, insufficienza epatica lieve (Classe A: 5-6 punti) e insufficienza 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<sub>max</sub> ed AUC. Le AUC di deferiprone non differivano tra i gruppi di trattamento, ma la C<sub>max</sub> era diminuita del 20% nei soggetti con insufficienza epatica lieve o moderata rispetto ai volontari sani. L'AUC del deferiprone 3-*O*-glucuronide è diminuita del 10% e la C<sub>max</sub> del 20% nei soggetti con insufficienza lieve o moderata rispetto ai volontari sani. Un evento avverso grave di danno epatico e renale acuto è stato osservato in un soggetto con insufficienza epatica moderata. Sulla base dei risultati di questo studio, non è richiesto alcun adeguamento del regime di dose di Ferriprox in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata.

Non è stata valutata l'influenza della insufficienza epatica severa sulla farmacocinetica di deferiprone e deferiprone 3-*O*-glucuronide. La sicurezza e la farmacocinetica di Ferriprox in pazienti con insufficienza 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**

#### Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film.

##### *Nucleo delle compresse*

Cellulosa microcristallina  
Magnesio stearato  
Silice colloidale anidra

##### *Rivestimento*

Ipromellosa  
Macrogol 3350  
Titanio diossido

#### Ferriprox 1 000 mg compresse rivestite con film.

##### *Nucleo delle compresse*

Metilcellulosa, 12-18 mPas  
Crospovidone  
Magnesio stearato

##### *Rivestimento*

Ipromellosa 2910  
Idrossipropilcellulosa  
Macrogol 8000  
Titanio diossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

#### Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film.

5 anni.

#### Ferriprox 1 000 mg compresse rivestite con film.

4 anni.

Dopo la prima apertura della confezione, usare entro 50 giorni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Ferriprox 1 000 mg compresse rivestite con film.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo in polipropilene a prova di bambino.  
Confezione da 100 compresse.

Ferriprox 1 000 mg compresse rivestite con film.

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con tappo a prova di bambino in polipropilene ed essiccante.

Confezione da 50 compresse.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italia

### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film.

EU/1/99/108/001

Ferriprox 1 000 mg compresse rivestite con film.

EU/1/99/108/004

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 agosto 1999

Data del rinnovo più recente: 21 settembre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ferriprox 100 mg/mL soluzione orale

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

Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di deferiprone (25 g di deferiprone in 250 mL e 50 g di deferiprone in 500 mL).

### Eccipiente con effetti noti

Ogni mL di soluzione orale contiene 0,4 mg di giallo arancio S (E110).

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione orale.

Liquido limpido, di colore arancio-rossastro.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

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

Ferriprox 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 arrotondandola ai 2,5 mL più vicini. Consultare la tabella sotto riportata 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 volume di soluzione orale consigliato nella seguente tabella, in base al peso corporeo del paziente. La tabella elenca pesi corporei ad incrementi di 10 kg.

**Tabella 1: Tabella posologica per Ferriprox 100 mg/mL soluzione orale**

<b>Peso corporeo (kg)</b>	<b>Dose giornaliera totale (mg)</b>	<b>Dose (mg, tre volte/die)</b>	<b>mL di soluzione orale (tre volte/die)</b>
20	1 500	500	5,0
30	2 250	750	7,5
40	3 000	1 000	10,0
50	3 750	1 250	12,5
60	4 500	1 500	15,0
70	5 250	1 750	17,5
80	6 000	2 000	20,0
90	6 750	2 250	22,5

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 Ferriprox 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 Ferriprox, 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 Ferriprox 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, Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 e agranulocitosi. L'agranulocitosi e la neutropenia si risolvono generalmente con l'interruzione di Ferriprox, 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 qualunque 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 di 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 < 0,5x10<sup>9</sup>/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 ri-somministrazione sono limitate. Pertanto, in caso di neutropenia, si consiglia di non risomministrare il medicinale. La ri-somministrazione 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<sup>2+</sup>)

Si consiglia di monitorare la concentrazione plasmatica di Zn<sup>2+</sup>, 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.

#### Insufficienza renale o epatica e fibrosi epatica

Non vi sono dati disponibili sull'uso di deferiprone in pazienti con malattia renale allo stadio terminale o insufficienza 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 Ferriprox associato a deferasirox sono disponibili dati limitati e occorre prestare cautela quando si considera l'uso di tale associazione.

### Eccipienti

Ferriprox soluzione orale contiene il colorante giallo arancio S (E110), che può causare reazioni allergiche.

## **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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 neutrofili 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**

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Frequenza non nota</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico		Neutropenia Agranulocitosi	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito aumentato	
Patologie del sistema nervoso		Cefalea	
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		Stanchezza	
Esami diagnostici		Enzimi epatici aumentati	

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

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 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% nel 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 (neutrofili  $<1,5 \times 10^9/L$ ) 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 ipertonia 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 (1 343 pazienti-anni di esposizione alla monoterapia con Ferriprox e 244 pazienti-anni di esposizione alla terapia con Ferriprox 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 riportato nell'[allegato V](#).

### **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 Ferriprox 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 Ferriprox con deferossamina (co-somministrazione di entrambi i chelanti del ferro nello stesso giorno, simultaneamente o sequenzialmente, ad es. Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox con quella della deferossamina nel controllo della ferritina presente nel siero in pazienti affetti da talassemia trasfusione-dipendenti. Ferriprox 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 ms 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 Ferriprox 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 Ferriprox dosaggio medio 92 mg/kg/die; N=29). Nel corso dei 12 mesi di durata dello studio, Ferriprox 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 ms nei pazienti trattati con Ferriprox, in confronto alla differenza di circa 1 ms 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 Ferriprox 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 Ferriprox (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 Ferriprox vs. 16% per deferossamina). Nei pazienti affetti da disfunzione cardiaca alla prima valutazione, nessuno dei pazienti trattati con Ferriprox 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 Ferriprox 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 Ferriprox 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 sponsorizzati dall'azienda, nei quali è stata dimostrata una riduzione della cardiopatia e/o un aumento della sopravvivenza nei pazienti trattati con Ferriprox in confronto ai pazienti trattati con deferossamina.

Uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo ha valutato l'effetto della terapia concomitante con Ferriprox 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 Ferriprox (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 1 574  $\mu\text{g/L}$  a 598  $\mu\text{g/L}$  con la terapia concomitante vs. da 1 379  $\mu\text{g/L}$  a 1 146  $\mu\text{g/L}$  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 Ferriprox 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  $\mu\text{mol/L}$ ) 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.

### 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 Ferriprox compresse rivestite con film. I soggetti sono stati suddivisi in 4 gruppi sulla base della velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR): volontari sani (eGFR  $\geq 90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), insufficienza renale lieve (eGFR 60-89 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), insufficienza renale moderata (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e insufficienza renale severa (eGFR 15-29 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). L'esposizione sistemica a deferiprone e al suo metabolita deferiprone 3-*O*-glucuronide è stata valutata mediante i parametri PK  $C_{\text{max}}$  e AUC.

Indipendentemente dal grado di insufficienza renale, la maggior parte della dose di Ferriprox è stata escreta nelle urine nelle prime 24 ore sotto forma di deferiprone 3-*O*-glucuronide. Non è stato osservato nessun effetto significativo dell'insufficienza 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 Ferriprox in pazienti con funzionalità renale compromessa. La sicurezza e la farmacocinetica di Ferriprox 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 Ferriprox compresse rivestite con film. I soggetti sono stati suddivisi in 3 gruppi sulla base del punteggio di classificazione Child-Pugh: volontari sani, insufficienza epatica lieve (Classe A: 5-6 punti) e insufficienza 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 insufficienza 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 insufficienza lieve o moderata rispetto ai volontari sani. Un evento avverso grave di danno epatico e renale acuto è stato osservato in un soggetto con insufficienza epatica moderata. Sulla base dei risultati di questo studio, non è richiesto alcun adeguamento del regime di dose di Ferriprox in pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata.

Non è stata valutata l'influenza della insufficienza epatica severa sulla farmacocinetica di deferiprone e deferiprone 3-*O*-glucuronide. La sicurezza e la farmacocinetica di Ferriprox in pazienti con insufficienza 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**

Acqua depurata  
Idrossietilcellulosa  
Glicerolo (E422)  
Acido cloridrico concentrato (per la regolazione del pH)  
Aroma artificiale di ciliegia  
Menta essenza

Giallo arancio S (E110)  
Sucralosio (E955)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Dopo la prima apertura della confezione, usare entro 35 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in polietilene tereftalato (PET) provvisti di chiusura a prova di bambino (polipropilene) e misurino graduato (polipropilene).

Ciascuna confezione contiene un flacone di 250 mL o 500 mL di soluzione orale.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italia

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/108/002  
EU/1/99/108/003

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 agosto 1999  
Data del rinnovo più recente: 21 settembre 2009

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Paesi Bassi

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire con ciascuna confezione una scheda per il paziente, il cui testo è contenuto nell'allegato IIIA. La scheda per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Sensibilizzare il paziente sull'importanza del monitoraggio regolare della conta dei neutrofili durante il trattamento con deferiprone;
- Sensibilizzare il paziente sulla rilevanza di qualunque sintomo di infezione durante l'assunzione di deferiprone;
- Avvisare le donne in età fertile di non iniziare una gravidanza in quanto deferiprone può causare seri danni al feto.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 500 MG**

**FLACONE DA 100 COMPRESSE**

**SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film  
deferiprone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 500 mg di deferiprone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

100 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

SCHEDA PER IL PAZIENTE all'interno

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/108/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ferriprox 500 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 500 MG**

**FLACONE DA 100 COMPRESSE**

**ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film  
deferiprone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ciascuna compressa contiene 500 mg di deferiprone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

100 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chiesi (logo)

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/108/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****FLACONI DA 250 ML O DA 500 ML SOLUZIONE ORALE****SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ferriprox 100 mg/mL soluzione orale  
deferiprone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di deferiprone (25 g di deferiprone in 250 mL).  
Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di deferiprone (50 g di deferiprone in 500 mL).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene giallo arancio S (E110). Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione orale.

250 mL

500 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

SCHEDA PER IL PAZIENTE all'interno

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura della confezione, usare entro 35 giorni.

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/108/002  
EU/1/99/108/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ferriprox 100 mg/mL

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****FLACONI DA 250 ML E DA 500 ML SOLUZIONE ORALE****ETICHETTA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ferriprox 100 mg/mL soluzione orale  
deferiprone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di deferiprone (25 g di deferiprone in 250 mL).  
Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di deferiprone (50 g di deferiprone in 500 mL).

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene giallo arancio S (E110). Per ulteriori informazioni leggere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione orale.

250 mL

500 mL

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura della confezione, usare entro 35 giorni.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chiesi (logo)

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/108/002

EU/1/99/108/003

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 1\_000 MG**

**FLACONE DA 50 COMPRESSE**

**SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ferriprox 1\_000 mg compresse rivestite con film  
deferiprone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 1\_000 mg di deferiprone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

50 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

SCHEDA PER IL PAZIENTE all'interno

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura della confezione, usare entro 50 giorni.

Data di apertura: \_\_\_\_\_

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.  
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italia

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/108/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ferriprox 1000 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**COMPRESSE RIVESTITE CON FILM DA 1\_000 MG**

**FLACONE DA 50 COMPRESSE**

**ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ferriprox 1\_000 mg compresse rivestite con film  
deferiprone

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 1\_000 mg di deferiprone.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Compressa rivestita con film

50 compresse rivestite con film

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

Dopo la prima apertura della confezione, usare entro 50 giorni.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.  
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Chiesi (logo)

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/99/108/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**SCHEDA PER IL PAZIENTE**

<p>((Retro di copertina))</p> <p><b>GRAVIDANZA, FERTILITÀ, ALLATTAMENTO</b></p> <p>Non prenda Ferriprox se è incinta, sta cercando di rimanere incinta o sta allattando. Ferriprox può danneggiare gravemente il bambino. Se è incinta o sta allattando mentre assume Ferriprox, consulti immediatamente il medico.</p> <p>Si raccomanda alle donne in età fertile di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Ferriprox e per 6 mesi dopo l'ultima dose. Agli uomini si raccomanda di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose. Chieda al medico il metodo più idoneo a lei.</p> <p style="text-align: right;">4</p>	<p>((Copertina))</p> <p><b>SCHEDA PER IL PAZIENTE</b></p> <p><b>Importanti promemoria di sicurezza per i pazienti che assumono Ferriprox (deferiprone)</b></p> <p>Medico prescrittore: _____</p> <p>Tel.: _____</p> <p style="text-align: right;">1</p>
<p>((Interno 1))</p> <p><b>CONTROLLO DEI LIVELLI DI GLOBULI BIANCHI CON FERRIPROX</b></p> <p>Vi è un basso rischio che Lei possa sviluppare agranulocitosi (un livello molto basso di globuli bianchi) mentre prende Ferriprox, con la conseguenza di possibili infezioni gravi. Anche se l'agranulocitosi si verifica solo in 1-2 utilizzatori su 100, è importante che faccia analisi del sangue a intervalli regolari.</p> <p style="text-align: right;">2</p>	<p>((Interno 2))</p> <p>Si assicuri di fare quanto segue:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Si sottoponga a un esame del sangue settimanalmente per il primo anno di trattamento con Ferriprox e, successivamente, lo faccia in base alla frequenza raccomandata dal medico.</li><li>2. Si rivolga immediatamente al medico in caso di sintomi di infezione, quali febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza. La conta dei suoi globuli bianchi deve essere verificata entro 24 ore per rilevare una possibile agranulocitosi.</li></ol> <p style="text-align: right;">3</p>

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Ferriprox 500 mg compresse rivestite con film deferiprone

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Allegata alla scatola troverà una scheda per il paziente. Stacchi la scheda per il paziente, la compili, la legga attentamente e la porti con sé. In caso di sintomi di infezione, quali febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza, dia la scheda per il paziente al suo medico.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Ferriprox e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ferriprox
3. Come prendere Ferriprox
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ferriprox
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Ferriprox e a cosa serve**

Ferriprox contiene il principio attivo deferiprone. Ferriprox è un chelante del ferro, un tipo di farmaco che rimuove dal corpo il ferro in eccesso.

Ferriprox viene utilizzato nel trattamento del sovraccarico di ferro provocato da trasfusioni di sangue frequenti nei pazienti affetti da talassemia maggiore, quando l'attuale terapia chelante è controindicata o inadeguata.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Ferriprox**

##### **Non prenda Ferriprox**

- se è allergico a deferiprone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se in passato ha avuto episodi ripetuti di neutropenia (basso numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili)).
- se in passato ha sofferto di agranulocitosi (numero molto basso di un tipo di globuli bianchi (neutrofili)).
- se sta attualmente assumendo dei medicinali che causano neutropenia o agranulocitosi (vedere paragrafo "Altri medicinali e Ferriprox").
- se è in gravidanza o sta allattando al seno.

##### **Avvertenze e precauzioni**

- l'effetto indesiderato più grave possibile durante l'assunzione di Ferriprox è un numero molto basso di un tipo di globuli bianchi (neutrofili). Questo disturbo, chiamato neutropenia grave o agranulocitosi, si è verificato in 1 – 2 persone su 100 tra coloro che hanno assunto Ferriprox nel corso degli studi clinici. Poiché i globuli bianchi aiutano a combattere le infezioni, un numero basso di neutrofili può metterla a rischio di sviluppare infezioni gravi e potenzialmente fatali (che mettono in pericolo la vita). Per monitorare la neutropenia durante il periodo di trattamento

con Ferriprox, il medico le chiederà di sottoporsi regolarmente a un esame del sangue (per verificare la conta dei suoi globuli bianchi), con frequenza settimanale. È molto importante che lei si rechi a tutti questi appuntamenti. Consulti la scheda per il paziente allegata alla scatola. Si rivolga immediatamente al medico in caso di sintomi di infezione, quali febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza. La conta dei suoi globuli bianchi deve essere verificata entro 24 ore per rilevare una possibile agranulocitosi.

- se lei è positivo al virus dell'immunodeficienza umana (HIV), o se la funzionalità epatica o renale è gravemente compromessa, il medico potrebbe raccomandare dei controlli aggiuntivi.

Il medico le chiederà anche di sottoporsi ad analisi per tenere sotto controllo la quantità di ferro. Inoltre, potrà anche chiederle di sottoporsi a biopsie (prelievi di piccole parti) del fegato.

### **Altri medicinali e Ferriprox**

Non prenda dei medicinali che causano neutropenia o agranulocitosi (vedere paragrafo “Non prenda Ferriprox”). Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione.

Non prenda antiacidi a base di alluminio contemporaneamente all'assunzione di Ferriprox.

Consulti il medico o il farmacista prima di prendere vitamina C insieme a Ferriprox.

### **Gravidanza e allattamento**

Ferriprox può danneggiare il feto se assunto in gravidanza. Ferriprox non deve essere assunto durante la gravidanza se non strettamente necessario. Se è incinta o rimane incinta durante il trattamento con Ferriprox, consulti immediatamente il medico.

Si raccomanda ai pazienti di entrambi i sessi di adottare le dovute precauzioni nell'attività sessuale laddove esista la possibilità che si instauri una gravidanza. Si raccomanda alle donne in età fertile di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Ferriprox e per 6 mesi dopo l'ultima dose. Agli uomini si raccomanda di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose. Consulti il suo medico al riguardo.

Non deve usare Ferriprox se sta allattando al seno. Consulti la scheda per il paziente allegata alla scatola.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non pertinente.

## **3. Come prendere Ferriprox**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La quantità di Ferriprox che prende dipenderà dal suo peso. La dose abituale è di 25 mg/kg, 3 volte al giorno, per una dose totale quotidiana di 75 mg/kg. Quest'ultima non deve superare 100 mg/kg. Prenda la prima dose al mattino. Prenda la seconda dose a mezzogiorno. Prenda la terza dose alla sera. Ferriprox può essere assunto con o senza cibo; tuttavia, potrebbe trovare più facile ricordarsi di prendere Ferriprox se lo assume insieme ai pasti.

### **Se prende più Ferriprox di quanto deve**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio acuto di Ferriprox. Contatti il medico se assume per sbaglio una dose maggiore rispetto a quella prescritta.

### **Se dimentica di prendere Ferriprox**

Ferriprox sarà massimamente efficace se lei prende tutte le dosi prescritte. Se salta una sola dose, la prenda non appena si ricorda e poi prenda regolarmente la dose successiva. Se salta più di una dose, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza; continui con il normale programma di

assunzione del medicinale. Non cambi la dose giornaliera del medicinale senza prima parlarne con il medico.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'effetto indesiderato più grave di Ferriprox è una riduzione molto marcata del numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili). Questa condizione, detta neutropenia grave o agranulocitosi, si è verificata in 1 - 2 persone su 100 tra coloro che hanno assunto Ferriprox negli studi clinici. A una riduzione del numero dei globuli bianchi si può associare un'infezione grave e potenzialmente fatale (che mette in pericolo la vita). Riferisca immediatamente al medico eventuali sintomi di infezione come: febbre, mal di gola o sintomi simili a quelli influenzali.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- dolore addominale;
- nausea;
- vomito;
- urine di colore rossastro/marrone.

Se ha nausea o vomito, prendere Ferriprox con del cibo potrebbe aiutarla. La colorazione delle urine è un effetto molto comune e non è nocivo.

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare al massimo 1 persona su 10):

- basso numero di globuli bianchi (agranulocitosi e neutropenia);
- mal di testa;
- diarrea;
- aumento degli enzimi del fegato;
- affaticamento;
- aumento dell'appetito.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- reazioni allergiche inclusi eruzione cutanea o formicolio.

Episodi di dolore e gonfiore alle articolazioni in forma variabile dal dolore lieve in una o più articolazioni fino alla invalidità grave. Nella maggior parte dei casi il dolore è scomparso proseguendo l'assunzione di Ferriprox.

Sono stati segnalati disturbi neurologici (quali tremori, disturbi nel camminare, visione doppia, contrazioni involontarie dei muscoli, problemi di coordinazione dei movimenti) in bambini ai quali era stata intenzionalmente prescritta per diversi anni una dose pari a oltre 2 volte la dose massima raccomandata di 100 mg/kg/die. Tali disturbi sono stati osservati anche in bambini con dosi standard di deferiprone. Questi sintomi sono scomparsi dopo l'interruzione di Ferriprox.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### **5. Come conservare Ferriprox**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Ferriprox

Il principio attivo è il deferiprone. Ciascuna compressa da 500 mg contiene 500 mg di deferiprone.

Gli altri componenti sono:

*Nucleo della compressa:* cellulosa microcristallina, magnesio stearato, silice colloidale anidra.

*Rivestimento:* ipromellosa, macrogol, titanio diossido.

### Descrizione dell'aspetto di Ferriprox e contenuto della confezione

Compressa rivestita con film, bianca o biancastra 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 dimensioni della compressa sono 7,1 mm x 17,5 mm x 6,8 mm e la compressa è dotata di solco di divisione. La compressa può essere divisa in due metà uguali. Ferriprox è confezionato in flaconi da 100 compresse ciascuno.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

### Produttore:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

#### **Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

#### **Danmark**

Chiesi Pharma AB

Tlf: + 46 8 753 35 20

#### **Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Tel: + 39 0521 2791

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

**España**

Chiesi España, S.A.U.  
Tel: + 34 934948000

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

Chiesi Italia S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 25 371056

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 88 501 64 00

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

Chiesi Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 620 1421

**Portugal**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**România**

Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: + 40 212023642

**Slovenija**

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Ferriprox 100 mg/mL soluzione orale deferiprone

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Allegata alla scatola troverà una scheda per il paziente. Stacchi la scheda per il paziente, la compili, la legga attentamente e la porti con sé. In caso di sintomi di infezione, quali febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza, dia la scheda per il paziente al suo medico.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Ferriprox e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ferriprox
3. Come prendere Ferriprox
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ferriprox
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Ferriprox e a cosa serve**

Ferriprox contiene il principio attivo deferiprone. Ferriprox è un chelante del ferro, un tipo di farmaco che rimuove dal corpo il ferro in eccesso.

Ferriprox viene utilizzato nel trattamento del sovraccarico di ferro provocato da trasfusioni di sangue frequenti nei pazienti affetti da talassemia maggiore, quando l'attuale terapia chelante è controindicata o inadeguata.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Ferriprox**

##### **Non prenda Ferriprox**

- se è allergico a deferiprone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se in passato ha avuto episodi ripetuti di neutropenia (basso numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili)).
- se in passato ha sofferto di agranulocitosi (numero molto basso di un tipo di globuli bianchi (neutrofili)).
- se sta attualmente assumendo dei medicinali che causano neutropenia o agranulocitosi (vedere paragrafo "Altri medicinali e Ferriprox").
- se è in gravidanza o sta allattando al seno.

##### **Avvertenze e precauzioni**

- l'effetto indesiderato più grave possibile durante l'assunzione di Ferriprox è un numero molto basso di un tipo di globuli bianchi (neutrofili). Questo disturbo, chiamato neutropenia grave o agranulocitosi, si è verificato in 1 – 2 persone su 100 tra coloro che hanno assunto Ferriprox nel corso degli studi clinici. Poiché i globuli bianchi aiutano a combattere le infezioni, un numero basso di neutrofili può metterla a rischio di sviluppare infezioni gravi e potenzialmente fatali (che mettono in pericolo la vita). Per monitorare la neutropenia durante il periodo di trattamento

con Ferriprox, il medico le chiederà di sottoporsi a regolarmente a un esame del sangue (per verificare la conta dei suoi globuli bianchi), con frequenza settimanale. È molto importante che lei si rechi a tutti questi appuntamenti. Consulti la scheda per il paziente allegata alla scatola. Si rivolga immediatamente al medico in caso di sintomi di infezione, quali febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza. La conta dei suoi globuli bianchi deve essere verificata entro 24 ore per rilevare una possibile agranulocitosi.

- se lei è positivo al virus dell'immunodeficienza umana (HIV), o se la funzionalità epatica o renale è gravemente compromessa, il medico potrebbe raccomandare dei controlli aggiuntivi.

Il medico le chiederà anche di sottoporsi ad analisi per tenere sotto controllo la quantità di ferro. Inoltre, potrà anche chiederle di sottoporsi a biopsie (prelievi di piccole parti) del fegato.

### **Altri medicinali e Ferriprox**

Non prenda dei medicinali che causano neutropenia o agranulocitosi (vedere paragrafo “Non prenda Ferriprox”). Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione.

Non prenda antiacidi a base di alluminio contemporaneamente all'assunzione di Ferriprox.

Consulti il medico o il farmacista prima di prendere vitamina C insieme a Ferriprox.

### **Gravidanza e allattamento**

Ferriprox può danneggiare il feto se assunto in gravidanza. Ferriprox non deve essere assunto durante la gravidanza se non strettamente necessario. Se è incinta o rimane incinta durante il trattamento con Ferriprox, consulti immediatamente il medico.

Si raccomanda ai pazienti di entrambi i sessi di adottare le dovute precauzioni nell'attività sessuale laddove esista la possibilità che si instauri una gravidanza. Si raccomanda alle donne in età fertile di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Ferriprox e per 6 mesi dopo l'ultima dose. Agli uomini si raccomanda di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose. Consulti il suo medico al riguardo.

Non deve usare Ferriprox se sta allattando al seno. Consulti la scheda per il paziente allegata alla scatola.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non pertinente.

### **Ferriprox soluzione orale contiene giallo arancio S (E110)**

Il giallo arancio S (E110) è un colorante che può causare reazioni allergiche.

## **3. Come prendere Ferriprox**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La quantità di Ferriprox che prende dipenderà dal suo peso. La dose abituale è di 25 mg/kg, 3 volte al giorno, per una dose totale quotidiana di 75 mg/kg. Quest'ultima non deve superare 100 mg/kg. Usi il misurino fornito per prendere il volume prescritto dal medico. Prenda la prima dose al mattino. Prenda la seconda dose a mezzogiorno. Prenda la terza dose alla sera. Ferriprox può essere assunto con o senza cibo; tuttavia, potrebbe trovare più facile ricordarsi di prendere Ferriprox se lo assume insieme ai pasti.

### **Se prende più Ferriprox di quanto deve**

Non sono stati riportati casi di overdose acuta di Ferriprox. Contatti il medico se assume per sbaglio una dose maggiore rispetto a quella prescritta.

### **Se dimentica di prendere Ferriprox**

Ferriprox sarà massimamente efficace se lei prende tutte le dosi prescritte. Se salta una sola dose, la prenda non appena si ricorda e poi prenda regolarmente la dose successiva. Se salta più di una dose, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza; continui con il normale programma di assunzione del medicinale. Non cambi la dose giornaliera del medicinale senza prima parlarne con il medico.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'effetto indesiderato più grave di Ferriprox è una riduzione molto marcata del numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili). Questa condizione, detta neutropenia grave o agranulocitosi, si è verificata in 1 - 2 persone su 100 tra coloro che hanno assunto Ferriprox negli studi clinici. A una riduzione del numero dei globuli bianchi si può associare un'infezione grave e potenzialmente fatale (che mette in pericolo la vita). Riferisca immediatamente al medico eventuali sintomi di infezione come: febbre, mal di gola o sintomi simili a quelli influenzali.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- dolore addominale;
- nausea;
- vomito;
- urine di colore rossastro/marrone.

Se ha nausea o vomito, prendere Ferriprox con del cibo potrebbe aiutarla. La colorazione delle urine è un effetto molto comune e non è nocivo.

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare al massimo 1 persona su 10):

- basso numero di globuli bianchi (agranulocitosi e neutropenia);
- mal di testa;
- diarrea;
- aumento degli enzimi del fegato;
- affaticamento;
- aumento dell'appetito.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- reazioni allergiche inclusi eruzione cutanea o formicolio.

Episodi di dolore e gonfiore alle articolazioni in forma variabile dal dolore lieve in una o più articolazioni fino alla invalidità grave. Nella maggior parte dei casi il dolore è scomparso proseguendo l'assunzione di Ferriprox.

Sono stati segnalati disturbi neurologici (quali tremori, disturbi nel camminare, visione doppia, contrazioni involontarie dei muscoli, problemi di coordinazione dei movimenti) in bambini ai quali era stata intenzionalmente prescritta per diversi anni una dose pari a oltre 2 volte la dose massima raccomandata di 100 mg/kg/die. Tali disturbi sono stati osservati anche in bambini con dosi standard di deferiprone. Questi sintomi sono scomparsi dopo l'interruzione di Ferriprox.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Ferriprox

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Dopo la prima apertura della confezione, usare entro 35 giorni. Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Ferriprox

Il principio attivo è il deferiprone. Ogni mL di soluzione orale contiene 100 mg di deferiprone.

Gli altri componenti sono: acqua depurata; idrossietilcellulosa; glicerolo (E422); acido cloridrico concentrato (per la regolazione del pH); aroma artificiale di ciliegia; menta essenza; giallo arancio S (E110); sucralosio (E955). Vedere paragrafo 2 "Ferriprox soluzione orale contiene giallo arancio S (E110)".

### Descrizione dell'aspetto di Ferriprox e contenuto della confezione

Liquido limpido di colore arancio-rossastro. Ferriprox è confezionato in flaconi da 250 mL o da 500 mL.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Via Palermo 26/A  
43122 Parma  
Italia

### Produttore:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.  
Archimedesweg 25  
2333 CM Leiden  
Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD  
Тел.: +359 29201205

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv  
Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.  
Tel: + 420 261221745

#### **Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.  
Tel.: + 36-1-429 1060

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

**España**

Chiesi España, S.A.U.  
Tel: + 34 934948000

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

Chiesi Italia S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 25 371056

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 88 501 64 00

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

Chiesi Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 620 1421

**Portugal**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**România**

Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: + 40 212023642

**Slovenija**

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Ferriprox 1 000 mg compresse rivestite con film deferiprone

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Allegata alla scatola troverà una scheda per il paziente. Stacchi la scheda per il paziente, la compili, la legga attentamente e la porti con sé. In caso di sintomi di infezione, quali febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza, dia la scheda per il paziente al suo medico.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ferriprox e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ferriprox
3. Come prendere Ferriprox
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ferriprox
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Ferriprox e a cosa serve

Ferriprox contiene il principio attivo deferiprone. Ferriprox è un chelante del ferro, un tipo di farmaco che rimuove dal corpo il ferro in eccesso.

Ferriprox viene utilizzato nel trattamento del sovraccarico di ferro provocato da trasfusioni di sangue frequenti nei pazienti affetti da talassemia maggiore, quando l'attuale terapia chelante è controindicata o inadeguata.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Ferriprox

##### Non prenda Ferriprox

- se è allergico a deferiprone o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se in passato ha avuto episodi ripetuti di neutropenia (basso numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili)).
- se in passato ha sofferto di agranulocitosi (numero molto basso di un tipo di globuli bianchi (neutrofili)).
- se sta attualmente assumendo dei medicinali che causano neutropenia o agranulocitosi (vedere paragrafo "Altri medicinali e Ferriprox").
- se è in gravidanza o sta allattando al seno.

##### Avvertenze e precauzioni

- l'effetto indesiderato più grave possibile durante l'assunzione di Ferriprox è un numero molto basso di un tipo di globuli bianchi (neutrofili). Questo disturbo, chiamato neutropenia grave o agranulocitosi, si è verificato in 1 – 2 persone su 100 tra coloro che hanno assunto Ferriprox nel corso degli studi clinici. Poiché i globuli bianchi aiutano a combattere le infezioni, un numero basso di neutrofili può metterla a rischio di sviluppare infezioni gravi e potenzialmente fatali (che mettono in pericolo la vita). Per monitorare la neutropenia durante il periodo di trattamento

con Ferriprox, il medico le chiederà di sottoporsi regolarmente a un esame del sangue (per verificare la conta dei suoi globuli bianchi), con frequenza settimanale. È molto importante che lei si rechi a tutti questi appuntamenti. Consulti la scheda per il paziente allegata alla scatola. Si rivolga immediatamente al medico in caso di sintomi di infezione, quali febbre, mal di gola e sintomi simili all'influenza. La conta dei suoi globuli bianchi deve essere verificata entro 24 ore per rilevare una possibile agranulocitosi.

- se lei è positivo al virus dell'immunodeficienza umana (HIV), o se la funzionalità epatica o renale è gravemente compromessa, il medico potrebbe raccomandare dei controlli aggiuntivi.

Il medico le chiederà anche di sottoporsi ad analisi per tenere sotto controllo la quantità di ferro. Inoltre, potrà anche chiederle di sottoporsi a biopsie (prelievi di piccole parti) del fegato.

### **Altri medicinali e Ferriprox**

Non prenda dei medicinali che causano neutropenia o agranulocitosi (vedere paragrafo “Non prenda Ferriprox”). Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione.

Non prenda antiacidi a base di alluminio contemporaneamente all'assunzione di Ferriprox.

Consulti il medico o il farmacista prima di prendere vitamina C insieme a Ferriprox.

### **Gravidanza e allattamento**

Ferriprox può danneggiare il feto se assunto in gravidanza. Ferriprox non deve essere assunto durante la gravidanza se non strettamente necessario. Se è incinta o rimane incinta durante il trattamento con Ferriprox, consulti immediatamente il medico.

Si raccomanda ai pazienti di entrambi i sessi di adottare le dovute precauzioni nell'attività sessuale laddove esista la possibilità che si instauri una gravidanza. Si raccomanda alle donne in età fertile di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con Ferriprox e per 6 mesi dopo l'ultima dose. Agli uomini si raccomanda di usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento e per 3 mesi dopo l'ultima dose. Consulti il suo medico al riguardo.

Non deve usare Ferriprox se sta allattando al seno. Consulti la scheda per il paziente allegata alla scatola.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non pertinente.

## **3. Come prendere Ferriprox**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. La quantità di Ferriprox che prende dipenderà dal suo peso. La dose abituale è di 25 mg/kg, 3 volte al giorno, per una dose totale quotidiana di 75 mg/kg. La dose totale quotidiana non deve superare 100 mg/kg. Prenda la prima dose al mattino. Prenda la seconda dose a mezzogiorno. Prenda la terza dose alla sera. Ferriprox può essere assunto con o senza cibo; tuttavia, potrebbe trovare più facile ricordarsi di prendere Ferriprox se lo assume insieme ai pasti.

### **Se prende più Ferriprox di quanto deve**

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio acuto di Ferriprox. Contatti il medico se assume per sbaglio una dose maggiore rispetto a quella prescritta.

### **Se dimentica di prendere Ferriprox**

Ferriprox sarà massimamente efficace se lei prende tutte le dosi prescritte. Se salta una sola dose, la prenda non appena si ricorda e poi prenda regolarmente la dose successiva. Se salta più di una dose, non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza; continui con il normale programma di

assunzione del medicinale. Non cambi la dose giornaliera del medicinale senza prima parlarne con il medico.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'effetto indesiderato più grave di Ferriprox è una riduzione molto marcata del numero di un tipo di globuli bianchi (neutrofili). Questa condizione, detta neutropenia grave o agranulocitosi, si è verificata in 1 - 2 persone su 100 tra coloro che hanno assunto Ferriprox negli studi clinici. A una riduzione del numero dei globuli bianchi si può associare un'infezione grave e potenzialmente fatale (che mette in pericolo la vita). Riferisca immediatamente al medico eventuali sintomi di infezione come: febbre, mal di gola o sintomi simili a quelli influenzali.

**Effetti indesiderati molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- dolore addominale;
- nausea;
- vomito;
- urine di colore rossastro/marrone.

Se ha nausea o vomito, prendere Ferriprox con del cibo potrebbe aiutarla. La colorazione delle urine è un effetto molto comune e non è nocivo.

**Effetti indesiderati comuni** (possono interessare al massimo 1 persona su 10):

- basso numero di globuli bianchi (agranulocitosi e neutropenia);
- mal di testa;
- diarrea;
- aumento degli enzimi del fegato;
- affaticamento;
- aumento dell'appetito.

**Non nota** (la frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili):

- reazioni allergiche incluso rash cutaneo o formicolio.

Episodi di dolore e gonfiore alle articolazioni in forma variabile dal dolore lieve in una o più articolazioni fino alla invalidità grave. Nella maggior parte dei casi il dolore è scomparso proseguendo l'assunzione di Ferriprox.

Sono stati segnalati disturbi neurologici (quali tremori, disturbi nel camminare, visione doppia, contrazioni involontarie dei muscoli, problemi di coordinazione dei movimenti) in bambini ai quali era stata intenzionalmente prescritta per diversi anni una dose pari a oltre 2 volte la dose massima raccomandata di 100 mg/kg/die. Tali disturbi sono stati osservati anche in bambini con dosi standard di deferiprone. Questi sintomi sono scomparsi dopo l'interruzione di Ferriprox.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Ferriprox

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura superiore a 30°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Dopo la prima apertura della confezione, usare entro 50 giorni.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Ferriprox

Il principio attivo è il deferiprone. Ciascuna compressa da 1 000 mg contiene 1 000 mg di deferiprone.

Gli altri componenti sono:

*Nucleo della compressa:* metilcellulosa, crospovidone, magnesio stearato.

*Rivestimento:* ipromellosa, idrossipropilcellulosa, macrogol, titanio diossido.

### Descrizione dell'aspetto di Ferriprox e contenuto della confezione

Compressa rivestita con film, bianca o biancastra e a forma di capsula. Su di un lato della compressa, diviso in parti uguali, sono impressi "APO" e "1000", mentre l'altro lato è uniforme. Le dimensioni della compressa sono 7,9 mm x 19,1 mm x 7 mm e la compressa è dotata di solco di divisione. La compressa può essere divisa in due metà uguali. Ferriprox è confezionato in flaconi da 50 compresse.

### Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Chiesi Farmaceutici S.p.A.

Via Palermo 26/A

43122 Parma

Italia

### Produttore:

Eurofins PROXY Laboratories B.V.

Archimedesweg 25

2333 CM Leiden

Paesi Bassi

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **България**

Chiesi Bulgaria EOOD

Тел.: +359 29201205

#### **Česká republika**

Chiesi CZ s.r.o.

Tel: + 420 261221745

#### **Lietuva**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH

Tel: + 43 1 4073919

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Chiesi sa/nv

Tél/Tel: + 32 (0)2 788 42 00

#### **Magyarország**

Chiesi Hungary Kft.

Tel.: + 36-1-429 1060

**Danmark**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Deutschland**

Chiesi GmbH  
Tel: + 49 40 89724-0

**Eesti**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ελλάδα**

DEMO ABEE  
Τηλ: + 30 210 8161802

**España**

Chiesi España, S.A.U.  
Tel: + 34 934948000

**France**

Chiesi S.A.S.  
Tél: + 33 1 47688899

**Hrvatska**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Ireland**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Ísland**

Chiesi Pharma AB  
Sími: +46 8 753 35 20

**Italia**

Chiesi Italia S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Κύπρος**

The Star Medicines Importers Co. Ltd.  
Τηλ: + 357 25 371056

**Latvija**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Malta**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Nederland**

Chiesi Pharmaceuticals B.V.  
Tel: + 31 88 501 64 00

**Norge**

Chiesi Pharma AB  
Tlf: + 46 8 753 35 20

**Österreich**

Chiesi Pharmaceuticals GmbH  
Tel: + 43 1 4073919

**Polska**

Chiesi Poland Sp. z.o.o.  
Tel.: + 48 22 620 1421

**Portugal**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**România**

Chiesi Romania S.R.L.  
Tel: + 40 212023642

**Slovenija**

CHIESI SLOVENIJA, d.o.o.  
Tel: + 386-1-43 00 901

**Slovenská republika**

Chiesi Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 259300060

**Suomi/Finland**

Chiesi Pharma AB  
Puh/Tel: +46 8 753 35 20

**Sverige**

Chiesi Pharma AB  
Tel: +46 8 753 35 20

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Chiesi Farmaceutici S.p.A.  
Tel: + 39 0521 2791

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il .**

**Altre fonti d'informazioni**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.