

Anexo A

FERRIPROX[®]
deferiprona

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Comprimido revestido

500 mg

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FERRIPROX[®]

deferiprona

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 500 mg. Frasco plástico com 100 comprimidos.

Cada comprimido contém 500 mg de deferiprona.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 10 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

deferiprona.....500 mg

Excipientes.....q.s.p..... 1 comprimido

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, dióxido de silício coloidal, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES:

Talassemia major

FERRIPROX[®] em monoterapia é indicado para o tratamento da sobrecarga de ferro em pacientes com talassemia major para os quais a terapia de quelação atual não é recomendada.

FERRIPROX[®] em combinação com outros quelantes de ferro é indicado para pacientes com talassemia major, quando a monoterapia com outros quelantes não for efetiva, ou quando houver necessidade de uma correção rápida ou intensiva dos níveis de ferro, para prevenção ou tratamento de consequências fatais da sobrecarga de ferro (principalmente sobrecarga cardíaca).

Doença Falciforme e outras anemias

FERRIPROX[®] é indicado para o tratamento de sobrecarga de ferro em pacientes com doença falciforme ou outras anemias.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA:

Com o objetivo de avaliar sua segurança e eficácia em tratamentos de longo prazo, quinhentos e trinta e dois pacientes com talassemia de 86 centros de tratamento foram inscritos neste programa realizado na Itália. Cento e oitenta e sete pacientes (32%) apresentaram um total de 269 eventos que levaram à interrupção temporária ou, em alguns casos, a interrupção total de tratamento. A incidência de agranulocitose e neutropenias leves foi de 0/100 (desvio-padrão = 4) e 2/100 (desvio-padrão = 1) pacientes-ano, respectivamente. Neutropenia ocorreu predominantemente em pacientes mais jovens e não-esplenectomizados. Um aumento transitório da alanina transaminase, desconforto gastrointestinal e artralgias foram os outros eventos mais relatados.

Os níveis de ferritina evidenciaram uma diminuição, significativa e progressiva através do tempo, após 3 anos de terapia. Esses dados mostram que a droga foi eficaz na redução dos níveis de ferritina e a incidência de eventos adversos não foi maior do que a frequência em ensaios clínicos, evidenciando a segurança do tratamento. (Ceci A et al)

Em outro estudo, realizado na Índia, 75 crianças com talassemia (com idades entre 4 e 14 anos) foram avaliadas durante um período de um ano. Esses pacientes foram separados em 3 grupos: Grupo A, com 30 pacientes, receberam uma dose diária de deferiprona igual a 50 mg/kg; Grupo B, com 21 pacientes, receberam uma dose diária de deferiprona igual a 75 mg/kg; Grupo controle, com 24 pacientes foram apenas acompanhados, sem introdução de terapia medicamentosa ou placebo.

Observou-se que o nível sérico de ferritina reduziu-se de modo significativo em ambos os grupos A e B (com $p < 0,01$ cada), porém a redução foi maior no grupo B (que recebeu a dose diária de 75 mg/kg). Apenas um paciente precisou ser retirado do tratamento com deferiprona, por apresentar artropatia grave. Doze pacientes desenvolveram leucopenia e neutropenia após 2-11 meses de tratamento com deferiprona e não se observou relação com a dose ou com a duração do tratamento para aparecimento desse quadro. O medicamento foi novamente introduzido em 10 pacientes e apenas um deles desenvolveu um segundo quadro de neutropenia.

O estudo conclui que a deferiprona é um quelante de ferro muito eficaz, e que os eventos adversos mais comuns do tratamento (artropatia e neutropenia) precisam ser monitorados durante o uso do produto, porém a maioria dos casos é leve, não reincidem após reintrodução da terapia e não existe necessidade de interromper-se a medicação, nesses casos, para a maioria dos pacientes, mostrando a segurança e boa tolerabilidade da terapia com deferiprona na talassemia major. (Choudhry VP et al)

Sabe-se que na talassemia major, o óbito por razões cardíacas é comum, sendo que 71% das mortes em portadores da doença são ocasionadas por insuficiência cardíaca devido ao acúmulo de ferro. Técnicas de medição da concentração de ferritina sérica e ferro hepático são fundamentais para acompanhamento do quadro clínico do paciente, mas esses parâmetros não são capazes de mensurar, de modo direto, a quantidade de ferro cardíaco. Uma nova técnica de ressonância magnética, o T2*, foi desenvolvida para

detectar a sobrecarga de ferro cardíaco e auxiliar no acompanhamento desses pacientes. Para avaliar a importância desse exame nos pacientes talassêmicos foi realizado um estudo de sobrevivência e causas de morte em pacientes com talassemia major no Reino Unido. O objetivo foi avaliar de que maneira o teste de ressonância magnética T2* cardiovascular é essencial para o diagnóstico precoce de siderose cardíaca, para que a terapia de quelação, nesses grupos de pacientes, seja feita a tempo de evitar danos aos órgãos mais importantes afetados pelo excesso de ferro circulante. Os pacientes identificados no teste CMR T2* receberam deferiprona oral e foram identificados a partir de seus registros clínicos, e acompanhados após essa pré-seleção.

Dados do Reino Unido mostram que entre 1980 e 1999 houve 12,7 óbitos por 1.000 pacientes talassêmicos/ano. Quarenta por cento dos pacientes nascidos antes de 1980 tinha ressonância magnética cardiovascular T2* em níveis considerados de alto risco ($T2^* < 10$ ms). Entre 2000 e 2003, 36% destes pacientes receberam deferiprona. Em 2000-2003, a taxa de mortalidade caiu significativamente para 4,3 por 1.000 pacientes talassêmicos/ano (redução de 62%, $p < 0,05$). Isso foi impulsionado principalmente pela redução na taxa de mortes causadas por excesso de ferro circulante (siderose), que caiu de 7,9 para 2,3 óbitos por 1.000 pacientes talassêmicos/ano (redução de 71%, $p < 0,05$).

Conclui-se então que, desde 1999, tem havido uma melhora significativa na sobrevivência das pessoas portadoras de talassemia major no Reino Unido, o que tem sido impulsionado, principalmente, por uma redução do número de mortes devido à sobrecarga de ferro cardíaco. As causas mais prováveis para isso incluem a introdução do teste CMR T2* para identificar siderose do miocárdio e intensificação de tratamento de quelação de ferro adequado (com deferiprona), ao lado de outras melhorias nos cuidados clínicos com esses pacientes. (Modell B et al)

Um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo avaliou o efeito da terapia combinada com **FERRIPROX**[®] e deferoxamina em pacientes com talassemia major, que receberam previamente a monoterapia de quelação padrão com deferoxamina subcutânea e tiveram carga de ferro cardíaca leve a moderada ($T2^*$ miocárdico de 8 a 20 ms). Após a randomização, 32 pacientes receberam deferoxamina (34,9 mg/kg/dia por 5 dias/semana) e **FERRIPROX**[®] (75 mg /kg /dia) e 33 pacientes receberam monoterapia de deferoxamina (43,4 mg/kg/dia por 5 dias/semana). Após um ano de terapia do estudo, os pacientes em terapia de quelação concomitante tiveram uma redução significativamente maior na ferritina sérica (1574 µg/l a 598 µg/l com terapia concomitante vs. 1379 µg / l a 1146 µg/l com monoterapia de deferoxamina, $p < 0,001$), redução significativamente maior na sobrecarga de ferro do miocárdio, conforme avaliado por um aumento na RM T2 * (11,7 ms a 17,7 ms com terapia concomitante vs. 12,4 ms a 15,7 ms com monoterapia de deferoxamina, $p = 0,02$) e redução significativamente maior em concentração de ferro no fígado, também avaliada por um aumento em MRI T2 * (4,9 ms a 10,7 ms com terapia concomitante vs. 4,2 ms a 5,0 ms com monoterapia de deferoxamina, $p < 0,001$) (Tanner MA et al.).

Um estudo controlado de não inferioridade foi realizado para comparar a eficácia da deferiprona à da deferoxamina em pacientes com doença falciforme e outras anemias

dependentes de transfusão, avaliando a concentração de ferro no fígado. O endpoint primário foi a mudança na concentração de ferro no fígado desde a linha de base após 12 meses de deferiprona (75 ou 99 mg/kg/ dia) em comparação com a deferoxamina [20 ou 40 mg/kg (crianças); 40 ou 50 mg/kg (adultos)] A inclusão do paciente foi interrompida após uma análise provisória. Após o ajuste para o erro tipo I (alfa), o critério de não inferioridade foi estabelecido como o limite superior do intervalo de confiança de 96,01% para a diferença entre os tratamentos sendo ≤ 2 mg / g de peso seco (dw).

Dados de 185 pacientes (122 em deferiprona e 63 em deferoxamina) foram analisados. Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento no início do estudo ou após 12 meses (p-valores > 0,05). Ao longo de 12 meses, a estimativa dos mínimos quadrados da redução média da linha de base na concentração de ferro no fígado foi de $4,13 \pm 0,50$ mg / g dw para deferiprona e $4,38 \pm 0,59$ mg / g dw para deferoxamina, e o critério de não inferioridade foi atendido.

Os pacientes que concluíram o estudo de não inferioridade tiveram a oportunidade de participar de um estudo de extensão por 2 anos. Aqueles que haviam sido tratados com deferiprona continuaram a receber deferiprona (89 pacientes), enquanto aqueles que haviam sido tratados com deferoxamina foram trocados para deferiprona (45 pacientes). Os dados integrados confirmaram que a concentração de ferro no fígado continuou a diminuir progressivamente ao longo do tempo, com o valor médio caindo de 14,93 mg/g dw no início do estudo para 12,30 mg/g dw após um ano de tratamento, para 11,19 mg/g dw após dois anos de tratamento, e para 10,45 mg/g dw após três anos de tratamento com deferiprona (Kwiatkowski JL et al.).

Referências Bibliográficas:

1. Ceci A et al. The safety and effectiveness of deferiprone in a large-scale, 3-year study in Italian patients. **British Journal of Haematology**. 2002, 118, 330–336.
2. Choudhry VP et al. Deferiprone, Efficacy and Safety. **Indian Journal of Pediatrics** 2004; 71 (3): 213-216.
3. Kwiatkowski JL et al. Randomized Controlled Trial of the Efficacy and Safety of Deferiprone in Iron-Overloaded Patients with Sickle Cell Disease or Other Anemias. Oral presentation at the 61st American Society of Hematology Annual Meeting & Exposition, 2019.
4. Modell B et al. Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. **Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance**. 2008 10:42 – Pages 1-8.
5. Tanner MA, Galanello R, Dessi C, Smith GC, Westwood MA, Agus A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of the Effect of Combined Therapy With Deferoxamine and Deferiprone on Myocardial Iron in Thalassemia Major Using Cardiovascular Magnetic Resonance. **Circulation**. 2007;115(14):1876-84.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

A deferiprona é uma substância que apresenta a capacidade de retirar o excesso de ferro do organismo de pacientes portadores de talassemia major (doença também conhecida como anemia do mediterrâneo), submetidos a constantes transfusões de sangue e que não podem receber outra terapia (como a desferroxamina).

Propriedades Farmacodinâmicas:

Grupo farmacoterapêutico: agentes quelantes de ferro.

Mecanismo de ação:

A substância ativa é a deferiprona, um quelante bidentado que se liga ao ferro na proporção de 3:1 molar.

Efeitos farmacodinâmicos:

Os estudos clínicos demonstraram que **FERRIPROX[®]** é um eficaz agente promotor da excreção de ferro, e que uma dose de 25 mg/kg três vezes por dia pode prevenir a progressão do acúmulo de ferro no organismo (esse dado é avaliado pela concentração de ferritina sérica, em doentes com talassemia dependente da transfusão). Dados da literatura publicada sobre estudos de balanço de ferro em pacientes com talassemia major mostram que o uso de Ferriprox concomitantemente com deferoxamina (coadministração de ambos os quelantes durante o mesmo dia, simultaneamente ou sequencialmente, por exemplo, FERRIPROX[®] durante o dia e deferoxamina durante a noite), promove maior excreção de ferro do que qualquer um dos medicamentos isoladamente. As doses de FERRIPROX[®] nesses estudos variaram de 50 a 100 mg/kg/dia e as doses de deferoxamina de 40 a 60 mg/kg/dia. Entretanto, a terapia quelante pode não proteger contra danos nos órgãos induzidos pelo ferro.

Propriedades Farmacocinéticas:

Absorção:

A deferiprona é rapidamente absorvida a partir da parte superior do trato gastrointestinal. O pico de concentração sérica ocorre entre 45 a 60 minutos após uma dose única em pacientes em jejum. Esse pico pode ser estendido para 2 horas em pacientes alimentados.

Após uma dose de 25 mg/kg, concentrações séricas mais baixas têm sido detectadas em pacientes no estado alimentado (85 mcmol/L) do que no estado de jejum (126 mcmol/L), porém não houve diminuição na quantidade de deferiprona absorvida quando essa foi administrada com alimentos.

Biotransformação:

A deferiprona é metabolizada predominantemente num conjugado glicuronídeo. Este metabólito não possui capacidade de ligação de ferro devido à inativação do grupo 3-hidroxi da deferiprona. As concentrações séricas máximas do glicuronídeo ocorrem entre 2 a 3 horas após a administração de deferiprona.

Eliminação:

Em humanos, a deferiprona é eliminada principalmente através dos rins. Uma concentração entre 75% a 90% da dose ingerida é normalmente recuperada na urina nas primeiras 24 horas sob 3 formas: deferiprona livre, metabólito glicuronídeo e complexo ferro-deferiprona. Uma quantidade variável de eliminação através das fezes tem sido relatada. A meia-vida de eliminação na maioria dos pacientes é de 2 a 3 horas.

O tempo médio estimado do início da ação é de 30 minutos após a ingestão do medicamento.

4. CONTRAINDICAÇÕES:

O produto é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade ao ingrediente ativo ou a qualquer um dos excipientes;
- História de episódios recorrentes de neutropenia (contagem muito baixa de neutrófilos – um dos tipos de glóbulos brancos);
- História de agranulocitose (contagem muito baixa de glóbulos brancos $< 0,5 \times 10^9/L$);
- Gravidez;
- Lactação;
- Como não se conhece o mecanismo da neutropenia induzida pela deferiprona, **FERRIPROX®** não deve ser tomado ao mesmo tempo com medicamentos que se saiba estar associado com neutropenia ou que possa causar agranulocitose, como por exemplo: interferona, cloranfenicol, clozapina, aminopirina, fenilbutazona, hidroxiureia e a associação trimetoprima/sulfametoxazol.

Não existem muitas informações sobre a reintrodução da terapia com **FERRIPROX®**. Caso ocorra agranulocitose decorrente do uso desse medicamento, sua reintrodução é contraindicada.

Gravidez e lactação:

As pacientes devem ser informadas para não utilizar este medicamento se estiverem grávidas, amamentando ou tentando engravidar, pois **FERRIPROX®** pode afetar seriamente o bebê. Medidas anticoncepcionais devem ser tomadas durante tratamento com deferiprona. Caso a paciente engravide na vigência do tratamento, o uso de **FERRIPROX®** deve ser imediatamente interrompido.

Categoria “X” de risco de gravidez: Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois é excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

As informações disponíveis sobre o uso de FERRIPROX® em crianças com idades entre 6 e 10 anos são muito limitadas e não existem dados sobre o uso do produto em crianças menores de 6 anos. Assim, quando necessário, o uso nestas faixas etárias deve ser realizado com muita cautela.

Neutropenia/Agranulocitose:

Existem evidências que mostram que o uso de deferiprona pode causar neutropenia, chegando, inclusive, a estados de agranulocitose. Exames semanais para contagem de neutrófilos são recomendados.

Em ensaios clínicos, a monitorização semanal da contagem de neutrófilos foi eficaz na identificação dos casos de neutropenia e agranulocitose. Os quadros de neutropenia e agranulocitose foram resolvidos quando a terapia foi suspensa. Se o paciente desenvolver uma infecção durante o tratamento, a deferiprona deve ser interrompida e a contagem de neutrófilos deve ser monitorada com maior frequência. Os pacientes devem ser aconselhados a relatar imediatamente ao médico sobre quaisquer sintomas indicativos de infecção tais como febre, dor de garganta e sintomas gripais.

O tratamento sugerido nos casos de neutropenia está descrito a seguir. Recomenda-se que seja estabelecido um protocolo de tratamento tal como este apresentado antes de iniciar o tratamento com deferiprona em qualquer paciente.

O tratamento com deferiprona não deve ser iniciado se o paciente tiver com neutropenia. O risco de agranulocitose e neutropenia é mais elevado se a linha de base da contagem absoluta de neutrófilos (ANC) for inferior a $1,5 \times 10^9/L$.

No caso de neutropenia:

Instrua o paciente a interromper imediatamente a deferiprona e todos os outros medicamentos com potencial para causar neutropenia. O paciente deve ser aconselhado a limitar o contato com outros indivíduos a fim de reduzir o risco de infecção. Obter um hemograma completo com contagem de leucócitos, corrigido quanto à presença de células nucleadas de glóbulos vermelhos, uma contagem de neutrófilos e uma contagem de plaquetas imediatamente após diagnosticar o caso e, depois, repetir diariamente. Recomenda-se que a seguir à recuperação da neutropenia, sejam obtidos semanalmente um hemograma completo, contagem de leucócitos, neutrófilos e de plaquetas durante três semanas consecutivas, para assegurar que o paciente se recupera totalmente. Caso haja indício de desenvolvimento de infecção simultaneamente com a neutropenia, devem ser realizados os procedimentos de diagnóstico e culturas adequadas, assim como a instituição de um regime terapêutico apropriado.

Em caso de neutropenia grave ou agranulocitose:

Seguir as orientações acima descritas e administrar terapêutica adequada, tal como o fator estimulante de colônias de granulócitos, no mesmo dia em que o caso for identificado e administrar diariamente até a resolução da situação. Assegurar o isolamento de proteção e, se clinicamente indicado, internar o paciente no hospital.

Não existem muitas informações sobre a reintrodução da terapia com **FERRIPROX®**. Caso ocorra neutropenia decorrente do uso desse medicamento, sua reintrodução não é recomendada.

Pacientes HIV positivos ou outros pacientes imunodeprimidos:

Não existem estudos em pacientes HIV positivos, ou em outros pacientes com outras doenças que também comprometam o sistema imunológico. Devido ao fato que a deferiprona pode causar redução nas células de defesa do sangue, o uso de **FERRIPROX®** em pacientes com esses quadros deve ser feito somente se os benefícios potenciais superarem os riscos.

Carcinogenicidade/mutagenicidade:

Em vista dos resultados de genotoxicidade, o potencial carcinogênico da deferiprona não pode ser desconsiderado.

Concentração de Zn^{+2} plasmático:

É recomendado o monitoramento da concentração de Zn^{2+} plasmático, e em casos de deficiência desse metal, sua suplementação é recomendada.

Insuficiência renal ou hepática e fibrose hepática:

Não existem dados disponíveis sobre o uso da deferiprona em pacientes com insuficiência renal ou hepática. Uma vez que a deferiprona é eliminada principalmente por via renal, pode haver um risco aumentado de complicações em pacientes com função renal comprometida. Da mesma forma, como a deferiprona é metabolizada no fígado, é preciso ter cautela em pacientes com disfunção hepática. A função renal e hepática deve ser monitorada nesta população de pacientes durante o tratamento com deferiprona. Se houver um aumento persistente da alanina aminotransferase (ALT), a interrupção da terapêutica com deferiprona deve ser considerada.

Em pacientes com talassemia existe uma associação entre a fibrose hepática e a sobrecarga de ferro e/ou hepatite C. Cuidados especiais devem ser tomados para assegurar que a quelação de ferro em pacientes com hepatite C seja a ideal. Nesses pacientes, a monitorização cuidadosa da histologia hepática é recomendada.

Descoloração da urina:

Os pacientes devem ser informados de que a urina pode apresentar uma cor castanha avermelhada, devido à excreção do complexo ferro-deferiprona.

Doenças neurológicas:

Alterações neurológicas foram observadas em crianças tratadas, por vários meses, com 2,5 a 3 vezes a dose recomendada, mas também foram observados com doses padrão. Os

prescritores são lembrados de que o uso de doses acima de 100 mg/kg/dia não é recomendado. O uso de deferiprona deve ser interrompido se forem observados distúrbios neurológicos.

Uso combinado com outros quelantes de ferro:

O uso de terapia combinada deve ser considerado caso a caso. A resposta à terapia deve ser avaliada periodicamente e a ocorrência de eventos adversos monitorada de perto. Fatalidades e situações de risco de vida (causadas por agranulocitose) foram relatadas com deferiprona em combinação com deferoxamina. A terapia combinada com deferoxamina não é recomendada quando a monoterapia com qualquer um dos quelantes é adequada ou quando a ferritina sérica cai abaixo de 500 µg/l. Dados limitados estão disponíveis sobre o uso combinado de **FERRIPROX®** e deferasirox, e deve-se ter cuidado ao considerar o uso de tal combinação.

Efeitos sobre a Capacidade de Conduzir e Utilizar Máquinas:

Não é relevante.

Uso na Gravidez e Lactação:

Gravidez:

Não existem dados suficientes sobre o uso de deferiprona em mulheres grávidas. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva. O risco potencial para humanos é desconhecido.

Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar a gravidez, devido às propriedades clastogênicas e teratogênicas do medicamento. Estas mulheres devem ser aconselhadas a tomar medidas contraceptivas e devem ser aconselhadas a parar imediatamente de tomar deferiprona se ficarem grávidas ou se planejam engravidar.

Amamentação:

Não se sabe se a deferiprona é excretada no leite humano. Estudos reprodutivos pré e pós-natais em animais não foram realizados. A deferiprona não deve ser utilizada pelas mães que estão amamentando. Se o tratamento for inevitável, a amamentação deve ser interrompida.

Fertilidade:

Nenhum efeito na fertilidade ou desenvolvimento embrionário precoce em animais foi observado.

Categoria “X” de risco de gravidez: Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Atenção: Contém o corante dióxido de titânio, que pode, eventualmente, causar reações alérgicas.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática de acordo com a recomendação do médico prescritor.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:

Como não se conhece o mecanismo da neutropenia induzida pela deferiprona, **FERRIPROX[®]** não deve ser tomado ao mesmo tempo com medicamentos que se saiba estar associado com neutropenia ou que possa causar agranulocitose, como por exemplo: interferona α , cloranfenicol, clozapina, aminopirina, fenilbutazona, hidroxiureia e a associação trimetoprima/sulfametoxazol.

Uma vez que a deferiprona se liga a cátions metálicos, existe a possibilidade de interações entre a deferiprona e medicamentos dependentes de cátions trivalentes como antiácidos à base de alumínio. Portanto, não se recomenda a ingestão simultânea de antiácidos à base de alumínio e deferiprona.

A segurança do uso concomitante de deferiprona e vitamina C não foi formalmente estudada. Com base no relato de interação adversa que pode ocorrer entre a deferoxamina e a vitamina C, deve-se ter cuidado durante a administração simultânea de deferiprona e vitamina C.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO:

FERRIPROX[®] deve ser armazenado em temperatura ambiente (de 15°C a 30 °C). Proteger da luz e umidade.

Desde que seguidos os cuidados de conservação, o prazo de validade de **FERRIPROX[®]** é de 60 meses, a contar da data de fabricação (vide embalagem externa).

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 100 dias.

Os comprimidos de **FERRIPROX[®]** têm formato ovalado, apresentam marca para quebra no caso de uso de meia dose (sulco), as inscrições APO e 500 em um dos lados, sendo liso do outro lado e cor branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR:

Modo de Usar:

É importante seguir corretamente as recomendações do seu médico. O uso do produto deverá ser feito por via oral.

A quantidade de **FERRIPROX®** que deve ser tomada depende do peso do paciente. Normalmente é receitado para ser tomado em três doses: a primeira pela manhã, a segunda ao almoço e a terceira à noite. Não é necessário tomar a medicação com a alimentação, mas recomenda-se tomar o medicamento às refeições como um método mais eficaz para não se esquecer de tomar qualquer dose.

POSOLOGIA

Uso em Adultos e Crianças a partir de 10 anos: A dose diária recomendada é de 75 mg/kg peso corpóreo, por via oral, ou seja, 25 mg/kg a cada 8 horas (3 vezes ao dia).

Isso representa que a cada 20 kg do seu peso corpóreo você deverá tomar 1 comprimido de **FERRIPROX®** a cada 8 horas.

Crianças de 0 a 10 anos: Existem poucos dados disponíveis sobre o uso de deferiprona em crianças entre 6 e 10 anos de idade, e não há dados sobre o uso de deferiprona em crianças menores de 6 anos de idade.

Para obter uma dose de 75 mg/kg/dia, use o número de comprimidos sugeridos na tabela a seguir para o peso corporal do paciente. Cada linha da tabela representa um incremento de 10 kg no peso corpóreo:

Peso Corpóreo (kg)	Dose Diária Total (mg)	Dose (mg, 3 vezes/dia)	Quantidade de Comprimidos (3 vezes/dia)
20	1500	500	1,0
30	2250	750	1,5
40	3000	1000	2,0
50	3750	1250	2,5
60	4500	1500	3,0
70	5250	1750	3,5
80	6000	2000	4,0
90	6750	2250	4,5

Uma dose diária total superior a 100 mg/kg de peso corporal não é recomendada devido ao risco potencial de aumento das reações adversas.

Ajuste de dose

O efeito do **FERRIPROX®** na redução do ferro corporal é diretamente influenciado pela dose e pelo grau de sobrecarga de ferro. Após o início da terapia com **FERRIPROX®**, é

recomendado que as concentrações de ferritina sérica, ou outros indicadores de carga corporal de ferro, sejam monitorados a cada dois a três meses para avaliar a eficácia de longo prazo do regime de quelação no controle da carga corporal de ferro. Os ajustes de dose devem ser adaptados à resposta do paciente individual e aos objetivos terapêuticos (manutenção ou redução da carga de ferro corporal). A interrupção da terapia com deferiprona deve ser considerada se a ferritina sérica cair abaixo de 500 µg/l.

Ajustes de dose quando usado com outros quelantes de ferro

Em pacientes para os quais a monoterapia é inadequada, **FERRIPROX[®]** pode ser usado com deferoxamina na dose padrão (75 mg/kg/dia), mas não deve exceder 100 mg/kg/dia.

No caso de insuficiência cardíaca induzida por ferro, **FERRIPROX[®]** 75-100 mg/kg/dia deve ser adicionado à terapia com deferoxamina. As informações do produto deferoxamina devem ser consultadas.

O uso concomitante de quelantes de ferro não é recomendado em pacientes cuja ferritina sérica cai abaixo de 500 µg/l devido ao risco de remoção excessiva de ferro.

9. REAÇÕES ADVERSAS:

Síndromes de Talassemia

As reações adversas mais comuns relatadas durante a terapia com deferiprona em ensaios clínicos foram: náusea, vômito, e dor abdominal, que foram relatadas em mais de 10% dos pacientes. A reação adversa mais grave notificada em ensaios clínicos com deferiprona foi agranulocitose, definido como uma contagem absoluta de neutrófilos inferior a $0,5 \times 10^9/L$, o que ocorreu em aproximadamente 1% dos pacientes. Episódios menos graves de neutropenia foram relatados em aproximadamente 5% dos pacientes.

A reação adversa mais grave relatada em ensaios clínicos com deferiprona é a agranulocitose (neutrófilos $<0,5 \times 10^9/L$), com uma incidência de 1,1% (0,6 casos por 100 pacientes-anos de tratamento). A incidência observada da forma menos grave de neutropenia (neutrófilos $<1,5 \times 10^9/L$) é de 4,9% (2,5 casos por 100 pacientes-ano). Essa taxa deve ser considerada no contexto da elevada incidência de neutropenia em pacientes com talassemia, em particular naqueles com hiperesplenismo.

Episódios de diarreia, principalmente leve e transitória, têm sido relatados em pacientes tratados com deferiprona. Efeitos gastrointestinais são mais frequentes no início da terapêutica e resolvem-se, na maioria dos pacientes, dentro de algumas semanas, sem a necessidade de interrupção do tratamento. Em alguns pacientes pode ser benéfica uma redução da dose de deferiprona e, após um intervalo, voltar a aumentá-la gradualmente até atingir a dose anterior. Casos de artropatia, que variaram de dor leve em uma ou poucas articulações até artrite grave com uma incapacidade significativa, também foram relatados em pacientes tratados com deferiprona. As artropatias leves são geralmente transitórias

Aumento dos níveis de enzimas hepáticas tem sido relatado em alguns pacientes tomando deferiprona. Na maioria desses pacientes, o aumento foi assintomático e transitório, e retornou ao valor basal sem interrupção ou diminuição da dose de deferiprona.

Alguns pacientes tiveram progressão da fibrose associada a um aumento da sobrecarga de ferro ou hepatite C.

Baixos níveis de zinco no plasma têm sido associados com deferiprona em uma minoria de pacientes. Os níveis normalizam-se com suplementação oral de zinco.

Alterações neurológicas (tais como sintomas cerebelares, diplopia, nistagmo lateral, desaceleração psicomotora, movimentos das mãos e hipotonia axial) têm sido observadas em crianças que receberam voluntariamente mais de 2,5 vezes a dose máxima recomendada de 100 mg/kg/dia, durante vários meses. Episódios de hipotonia, instabilidade, incapacidade de andar e hipertonia com incapacidade de movimento dos membros foram relatados em crianças no contexto pós-comercialização com doses padrão de deferiprona. Os distúrbios neurológicos regrediram progressivamente após a interrupção da deferiprona.

O perfil de segurança da terapia combinada (deferiprona e deferoxamina) observado em ensaios clínicos, experiência pós-comercialização ou literatura publicada foi consistente com o caracterizado para monoterapia.

Os dados do banco de dados de segurança agrupados de ensaios clínicos (1343 pacientes-anos de exposição ao **FERRIPROX**[®] monoterapia e 244 pacientes-anos de exposição ao **FERRIPROX**[®] e deferoxamina) mostraram diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) na incidência de reações adversas com base na Classe de Sistema de Órgãos para “Doenças cardíacas”, “Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos” e “Doenças renais e urinárias”. A incidência de “Doenças musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo” e “Doenças renais e urinárias” foram menores durante a terapia combinada do que a monoterapia, enquanto a incidência de “Doenças cardíacas” foi maior durante a terapia combinada do que a monoterapia. A taxa mais alta de “Doenças cardíacas” relatada durante a terapia combinada do que a monoterapia foi possivelmente devido à maior incidência de distúrbios cardíacos pré-existentes em pacientes que receberam a terapia combinada. É necessária uma monitorização cuidadosa dos acontecimentos cardíacos em doentes em terapêutica combinada.

A incidência de reações adversas experimentadas por 18 crianças e 97 adultos tratados com terapia combinada não foram significativamente diferentes entre os dois grupos de idade, exceto na incidência de artropatia (11,1% em crianças vs. nenhuma em adultos, $p = 0,02$). A avaliação da taxa de reações por 100 pacientes-ano de exposição mostrou que apenas a taxa de diarreia foi significativamente maior em crianças (11,1) do que em adultos (2,0, $p = 0,01$).

Lista tabelada de reações adversas relatadas durante os estudos clínicos realizados em pacientes com síndromes de talassemia

Reação muito comum ($\geq 1/10$): náuseas, dor abdominal e vômitos.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$): neutropenia, agranulocitose, aumento do apetite, cefaleia, diarreia, artralgia, fadiga e aumento das enzimas hepáticas.

Reação de frequência desconhecida: reações de hipersensibilidade, erupção na pele e urticária.

Lista tabelada de reações adversas relatadas durante estudos clínicos realizados em pacientes com doença falciforme ou outras anemias

Reação muito comum ($\geq 1/10$): dor abdominal e vômitos.

Reação comum ($\geq 1/100$ e $<1/10$): neutropenia, agranulocitose, anemia falciforme com crise, dor de cabeça, dor orofaríngea, náusea, gastrite, artralgia, dor nas extremidades, pirexia, aumento das enzimas hepáticas, aumento da bilirrubina sanguínea e diminuição da contagem de plaquetas.

Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE:

Nenhum caso de superdose aguda foi relatado até o momento. No entanto, distúrbios neurológicos (tais como sintomas cerebelares, diplopia, nistagmo lateral, desaceleração psicomotora, movimentos das mãos e hipotonia axial) foram observados em crianças que usaram voluntariamente mais de 2,5 vezes a dose máxima recomendada de 100 mg/kg/dia, durante vários meses. Os distúrbios neurológicos regrediram progressivamente após a interrupção da deferiprona.

Em caso de superdose, a supervisão clínica cuidadosa do paciente é necessária (supervisão da pressão arterial e frequência cardíaca, bem como administração de uma terapêutica sintomática de apoio).

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS:

Registro nº: 1.0058.0101

Registrado e Importado por:

Chiesi Farmacêutica Ltda.

Rua Dr. Giacomo Chiesi nº 151 - Estrada dos Romeiros Km 39,2 - Santana de Parnaíba - SP

CNPJ nº 61.363.032/0001-46 – ® Marca Registrada – Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor): 0800 1104525

www.chiesi.com.br

Produzido por:

Apotex Inc – Etobicoke – Ontário – Canadá

Embalado (embalagem secundária) por:

Apotex Inc – Etobicoke – Ontário – Canadá

ou

Chiesi Farmacêutica Ltda. – Santana de Parnaíba – SP – Brasil

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em XX/XX/XXXX.



FERRIPROX_COM_100580101_VPS11

Anexo B

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
A ser gerado	A ser gerado	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	CONTRAINDICAÇÕES/ QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES/ O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO/ ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 100
30/08/2021	3417158214	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação em Bulário RDC 60/12	30/04/2021	1656058/21-2 e 1656079/21-5	11121 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de nova indicação terapêutica	02/08/2021	- Para quê este medicamento é indicado? - Quais são os males que este medicamento pode me causar? - O que devo saber antes de usar este medicamento - Indicações - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Posologia e modo de usar - Reações adversas - Advertências e precauções	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 100
23/04/2021	1558484214	10451 - MEDICAMENTO	NA	NA	NA	NA	- Reações adversas - Quais os males que este	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR

		NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação em Bulário RDC 60/12					medicamento pode me causar? • Dizeres legais		PLAS OPC X 100
21/12/2018	1203420187	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Dizeres legais	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 100
21/11/2018	1101885182	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	16/11/2018	1090411185	11011 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de embalagem secundária do medicamento	16/11/2018	• Dizeres legais	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 100
08/08/2018	0781616182	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? • Advertências e Precauções • Cuidados de armazenamento do medicamento • Reações adversas • Superdose • Dizeres legais	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 100
24/11/2017	2231718170	10451- MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	26/07/2016	2134976162	10218 - MEDICAMENTO NOVO - Ampliação do prazo de validade	20/11/2017	• Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 100
19/11/2014	1042155146	10451- MEDICAMENTO NOVO -	NA	NA	NA	NA	• Como esse medicamento funciona? • O que devo saber antes de usar	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X

		Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12					este medicamento? • Dizeres legais		100
25/06/2014	0499965147	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	• Composição • Quais os males que este medicamento pode me causar? • Advertências e Precauções • Interações medicamentosas • Reações adversas	VP/VPS	500 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 100