



## Deferiprone: Rischi di agranulocitosi fatale e disturbi neurologici

Data 27 ottobre 2006  
Categoria professione

Occorre seguire scrupolosamente le linee guida sull'utilizzo del prodotto descritte in scheda tecnica per la prevenzione ed il trattamento della agranulocitosi nei pazienti con talassemia maggiore in trattamento con deferiprone.

### Rischio di neutropenia ed agranulocitosi :

L'agranulocitosi (neutrofili <math>< 0.5 \times 10^9/l</math>) è una reazione avversa potenzialmente fatale riscontrata con l'uso di Deferiprone. Studi clinici hanno evidenziato che l'agranulocitosi indotta da Deferiprone è idiosincrasica e non dose-dipendente. Inoltre, la comparsa dei sintomi è estremamente variabile (da poche settimane fino a nove anni).

L'incidenza riportata negli studi clinici è di 0.5 casi per 100 pazienti/anni di trattamento, mentre l'incidenza osservata di neutropenia (neutrofili <math>< 1.5 \times 10^9/l</math>), fattore predittivo dell'insorgenza di agranulocitosi, è di 2.5 casi per 100 pazienti/anni.

Dall'autorizzazione all'immissione in commercio nel 1999, le attività di farmacovigilanza hanno identificato 46 casi di agranulocitosi associati all'uso di Deferiprone. Di questi, 9 sono risultati fatali, 4 di questi casi sono stati segnalati dal settembre 2005. Dall'analisi condotta su tali casi, è emerso che le avvertenze riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto non sono state seguite. In tutti i casi fatali è stata riscontrata la mancanza del monitoraggio settimanale della conta dei globuli bianchi. Inoltre, Deferiprone in 3 casi su 9, era stato sospeso da 2 a 7 giorni dopo la comparsa di neutropenia o agranulocitosi. In cinque dei casi mortali Deferiprone era stato prescritto fuori indicazione.

E' opportuno ricordare l'assoluta necessità di seguire le linee guida, riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, per la prevenzione ed il trattamento di agranulocitosi in pazienti con talassemia maggiore in trattamento con Deferiprone:

• Il trattamento con Deferiprone non deve essere iniziato in pazienti con neutropenia

Tutti i pazienti trattati con Deferiprone **devono essere monitorati settimanalmente per la conta dei neutrofili. La terapia deve essere sospesa al primo segno di neutropenia** (conta assoluta dei neutrofili <math>< 1.5 \times 10^9/l</math>) e devono essere prese opportune misure terapeutiche.

• Se il paziente sviluppa un'infezione mentre assume Deferiprone, la terapia deve essere interrotta e la conta dei neutrofili deve essere monitorata più frequentemente. I pazienti devono essere avvisati di segnalare immediatamente al medico i sintomi indicativi di un'eventuale infezione come febbre, infiammazione della gola, o sintomi influenzali.

• Devono essere evitati trattamenti concomitanti con altri farmaci che possono aumentare il rischio di agranulocitosi.

• In caso di neutropenia:

- Il deferiprone e tutti gli altri medicinali che possono causare neutropenia devono essere immediatamente sospesi

- Il paziente deve essere avvisato di limitare il contatto con altri individui per ridurre il rischio di infezione.

- Ottenere una conta ematica completa, con una conta dei globuli bianchi, corretta per la presenza di globuli rossi nucleati, una conta dei neutrofili ed una delle piastrine, immediatamente non appena l'evento viene diagnosticato, quindi ripetere quotidianamente.

- Dopo la risoluzione della neutropenia, si raccomanda di effettuare settimanalmente e per 3 settimane consecutive, una conta ematica completa, una conta dei globuli bianchi, dei neutrofili e delle piastrine, per accertarsi che il paziente sia completamente guarito.

- Se insorgesse qualsiasi evidenza di infezione in concomitanza con la neutropenia, eseguire le colture e le procedure diagnostiche del caso ed iniziare il regime terapeutico appropriato.

- Non è raccomandato ritrattare il paziente.

• Nel caso di neutropenia grave o agranulocitosi:

- Seguire le istruzioni fornite sopra e somministrare una terapia adeguata, quale ad esempio il fattore stimolante le colonie di granulociti, iniziando lo stesso giorno in cui viene identificato l'evento; somministrare quotidianamente finché non si risolve la situazione.

- Provvedere all'isolamento protettivo e, se indicato clinicamente, ricoverare il paziente in ospedale.

- La risomministrazione è controindicata.

### Rischio di disturbi neurologici :

Due casi di sovradosaggio cronico con Deferiprone sono stati riportati, in ritardo, in due bambini di 7 e 9 anni a cui era stata prescritta una terapia a lungo termine (uno e due anni, rispettivamente) con un dosaggio di oltre 2.5 volte la dose raccomandata di 100 mg/kg/die. In questi pazienti si sono verificati disturbi neurologici come nistagmo, disturbi del movimento, atassia, distonia, ed in un caso rallentamento psicomotorio. In entrambi i casi, i disturbi neurologici sono progressivamente scomparsi con la sospensione di Deferiprone. Nella sezione 4.9 "Sovradosaggio" nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto sono riportati i disturbi neurologici conseguenti al sovradosaggio cronico di Deferiprone ed un ulteriore aggiornamento è in corso di discussione con l'EMA.

Fonte AIFA 04/10/2006