

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

DESFERAL 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține mesilat de deferoxamină 500 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.
Pulbere de culoare albă până la aproape albă.

Soluția reconstituită: soluție clară, incoloră până la slab gălbuie, fără particule nedizolvate.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice****Indicații terapeutice**

Monoterapia cu chelatori de fier în tratamentul supraîncărcării cronice cu fier, de exemplu:

- hemosideroza transfuzională, întâlnită în talasemia majoră, anemia sideroblastică, anemia hemolitică autoimună și alte anemii cronice;
- hemocromatoza (primară) idiopatică la pacienții la care afecțiunile concomitente (de exemplu anemia severă, boală cardiacă, hipoproteinemia) exclud flebotomia;
- supraîncărcarea cu fier asociată cu porfirie cutanea tarda la pacienții care nu tolerează flebotomia.

Tratamentul intoxicației acute cu fier.

Tratamentul supraîncărcării cronice cu aluminiu la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (aflați sub dializa de întreținere) cu:

- afecțiune osoasă datorată supraîncărcării cu aluminiu,
- encefalopatie de dializă sau
- anemie datorată supraîncărcării cu aluminiu.

Indicații diagnostice

Diagnosticarea supraîncărcării cu fier sau cu aluminiu.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul supraîncărcării cronice cu fier

Scopul principal al terapiei chelatoare în supraîncărcarea cu fier la pacienții bine controlați, este de a menține un echilibru al fierului și de a preveni hemosiderozele, în timp ce la pacienții cu supraîncărcare de fier este de dorit o balanță a fierului negativă, pentru a se realiza o scădere a depozitelor crescute de fier și pentru a preveni efectele toxice ale fierului.

Copii, adolescenți și adulți

Tratamentul cu Desferal trebuie să înceapă după primele 10-20 de transfuzii sanguine sau atunci când există dovezi provenite din monitorizarea clinică conform cărora este prezentă o supraîncărcare cu fier (de exemplu, feritină serică > 1000 ng/ml). Întârzierea creșterii poate rezulta din supraîncărcarea cu fier sau din dozele foarte mari de Desferal. Dacă chelarea este începută la pacienți cu vârsta sub 3 ani, creșterea trebuie monitorizată cu atenție, iar doza zilnică nu trebuie să depășească 40 mg deferoxamină/kg și zi.

Doza și modul de administrare pot fi determinate individual și adaptate pe parcursul tratamentului, în funcție de severitatea încărcării cu fier a pacientului. Trebuie utilizată doza minimă eficace. Pentru evaluarea răspunsului la terapia chelatoare, inițial poate fi monitorizată zilnic eliminarea urinară a fierului în decurs de 24 ore și stabilit răspunsul la creșterea dozelor de Desferal. Odată ce a fost stabilită doza corespunzătoare, vitezele de eliminare urinară a fierului pot fi evaluate la intervale de câteva săptămâni. Alternativ, doza medie zilnică poate fi ajustată în funcție de nivelul feritinei, pentru a păstra indicele terapeutic mai mic de 0,025 (doza medie zilnică exprimată (mg/kg și zi) de Desferal, împărțită la concentrația plasmatică de feritină (micrograme/l), să fie sub 0,025).

Indicele terapeutic este un instrument util în protejarea pacientului împotriva excesului de chelare, dar nu este un substitut al monitorizării clinice atente.

Media dozei zilnice de Desferal este de obicei între 20-60 mg deferoxamină/kg și zi.

În general, pacienții cu concentrația plasmatică a feritinei mai mică de 2000 ng/ml, necesită aproximativ 25 mg deferoxamină/kg și zi. Pacienții cu o concentrație plasmatică de feritină între 2000-3000 ng/ml, necesită aproximativ 35 mg deferoxamină/kg și zi. Pacienții cu o concentrație plasmatică de feritină mai mare pot necesita până la 55 mg deferoxamină/kg și zi. Nu se recomandă depășirea în mod periodic a dozei zilnice de 50 mg deferoxamină/kg și zi, exceptând cazul în care este necesară o chelare foarte puternică, la pacienții la care procesul de creștere a încetat. Dacă valorile feritinei scad sub 1000 ng/ml, riscul de intoxicație cu Desferal crește; este importantă monitorizarea atentă, în mod special a acestor pacienți și, probabil, trebuie avută în vedere, scăderea dozei totale săptămânale. Dozele specificate aici reprezintă media dozei zilnice. Deoarece majoritatea pacienților utilizează Desferal mai puțin de 7 zile pe săptămână, doza actuală per perfuzie, diferă de obicei de doza medie zilnică.

De exemplu, dacă este necesară o doză medie zilnică de 40 mg deferoxamină/kg și zi și pacientul poartă pompa 5 nopți pe săptămână, fiecare perfuzie trebuie să conțină 56 mg deferoxamină/kg.

S-a demonstrat că, chelarea cu Desferal efectuată în mod periodic, a îmbunătățit speranța de viață la pacienții cu talasemie.

Perfuzia subcutanată lentă

Perfuzia subcutanată lentă, prin intermediul unei pompe portabile de perfuzie, ușoare, pe o perioadă de 8-12 ore, este considerată a fi eficace și mai ales convenabilă pentru pacienții din ambulator, dar poate fi administrată de asemenea, o perioadă de peste 24 ore.

În mod, normal, Desferal trebuie utilizat cu ajutorul pompei, de 5-7 ori pe săptămână. Desferal nu este conceput pentru administrarea injectabilă subcutanată în bolus.

Pacienți vârstnici

Studiile clinice privind Desferal nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă, pentru a stabili dacă aceștia răspund diferit, comparativ cu subiecții mai tineri. În general, selectarea dozei la un pacient vârstnic trebuie să se facă cu precauție, începându-se, de obicei, de la valorile inferioare ale intervalului de dozare, reflectând frecvența mai mare a reducerii funcțiilor hepatice, renale sau cardiace și frecvența afecțiunilor concomitente sau a tratamentului cu alte medicamente la această grupă de vârstă (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu insuficiență hepatică.

Perfuzia intravenoasă în timpul transfuziei sanguine

Disponibilitatea abordului venos în timpul transfuziilor sanguine face posibilă administrarea perfuziei intravenoase de exemplu, la pacienții care suportă mai greu și/sau nu tolerează perfuziile subcutanate.

Soluția de Desferal nu trebuie introdusă direct în punga cu sânge, dar poate fi adăugată la linia de transfuzie prin intermediul unui adaptor de tip "Y", localizat aproape de locul de administrare în venă. Pompa pacientului trebuie utilizată pentru administrarea Desferal în mod obișnuit. Din cauza cantității limitate de medicament care poate fi administrată prin perfuzie i.v. în timpul transfuziei de sânge, beneficiul clinic al acestui mod de administrare este limitat. Pacienții și asistentele trebuie avertizați să nu crească viteza perfuziei, deoarece Desferal administrat intravenos în bolus poate determina colaps circulator (vezi pct. 4.4).

Perfuzia intravenoasă continuă

Sistemele intravenoase implantate pot fi utilizate atunci când este efectuată chelarea intensivă. Perfuzia intravenoasă continuă este indicată la pacienții la care nu se pot administra perfuzii subcutanate continue și la cei care prezintă afecțiuni cardiace secundare supraîncărcării cu fier.

Doza de Desferal depinde de gradul de supraîncărcare cu fier a pacientului.

Eliminarea urinară a fierului în 24 ore trebuie măsurată în mod periodic atunci când este necesară o chelare intensivă (intravenos) și doza va fi ajustată corespunzător. Se recomandă prudență atunci când se spală linia de perfuzare, pentru a evita perfuzarea bruscă a reziduurilor de Desferal care pot fi prezente în spațiul inert al liniei de perfuzare, deoarece acesta poate determina colaps circulator (vezi pct. 4.4).

Administrarea intramusculară

Deoarece perfuziile subcutanate sunt mult mai eficiente, injecțiile intramusculare sunt administrate numai atunci când perfuziile subcutanate nu sunt posibile.

Oricare din căile de administrare este aleasă, doza individuală de întreținere va depinde de viteza eliminării fierului de către pacient.

Utilizarea concomitentă cu vitamina C

Pacienții cu supraîncărcare cu fier dezvoltă de obicei deficiență de vitamina C, probabil datorită oxidării vitaminei de către fier. Ca adjuvant în terapia chelatoare, poate fi administrată vitamina C în doze de până la 200 mg pe zi, divizat, începând după prima lună de tratament regulat cu Desferal (vezi pct. 4.4).

Vitamina C crește biodisponibilitatea fierului pentru chelare. În general, o doză de 50 mg vitamina C este suficientă pentru copiii cu vârsta sub 10 ani, și una de 100 mg pentru copiii cu vârsta peste 10 ani.

Doze mai mari de vitamina C nu produc o creștere adițională în eliminarea complexului de fier.

Tratamentul intoxicației acute cu fier

Desferal este un adjuvant la măsurile standard utilizate în general în tratamentul intoxicației acute cu fier.

Tratamentul cu Desferal este indicat în oricare dintre situațiile următoare:

- toți pacienții simptomatici care prezintă mai mult decât simptome minore tranzitorii (de exemplu mai mult de un episod de emeză sau un scaun moale),

- pacienți cu dovezi de letargie, durere abdominală semnificativă, hipovolemie sau acidoză,
- pacienți cu rezultate pe radiografia abdominală pozitive, care demonstrează radioopacități multiple (marea majoritate a acestor pacienți vor dezvolta intoxicație simptomatică cu fier),
- orice pacient simptomatic cu o concentrație plasmatică a fierului mai mare de 300-350 micrograme/dl din punct de vedere al capacității totale de legare a fierului (TIBC). S-a sugerat, de asemenea, că o abordare conservatoare, fără tratament cu Desferal trebuie luată în considerare atunci când concentrațiile plasmaticice ale fierului sunt între 300-500 micrograme/dl, la pacienții asimptomatici, cât și la cei cu simptome auto-limitate de emeză sau diaree fărăhemoragie.

Administrarea intravenoasă continuă de Desferal este calea de administrare preferată.

Viteza de perfuzare recomandată este de 15 mg deferoxamină/kg și oră și trebuie redusă imediat ce circumstanțele permit, de obicei, după 4-6 ore, astfel încât doza intravenoasă totală să nu depășească 80 mg deferoxamină/kg în orice perioadă de 24 ore.

Se crede că următoarele criterii sugerate reprezintă cerințele corespunzătoare pentru întreruperea tratamentului cu Desferal. Terapia chelatoare trebuie continuată până când toate criteriile următoare sunt îndeplinite:

- pacientul trebuie să nu prezinte semne sau simptome ale intoxicației sistemice cu fier (de exemplu să nu prezinte acidoză, agravarea hepatotoxicității),
- în mod ideal, concentrația plasmatică de fier corectată trebuie să fie normală sau scăzută (de exemplu sub 100 micrograme/dl). Dat fiind faptul că testele de laborator nu pot măsura concentrațiile plasmaticice de fier cu acuratețe în prezența Desferal, este de acceptat întreruperea tratamentului cu Desferal atunci când toate criteriile sunt întrunite, dacă nivelul de fier determinat nu este crescut,
- trebuie obținut testul radiologic abdominal repetat la pacienții care au demonstrat inițial radioopacități multiple, pentru a se asigura că ele au dispărut înainte de întreruperea tratamentului cu Desferal, deoarece acestea reprezintă un indicator pentru absorbția continuă a fierului,
- dacă inițial pacientul prezintă o colorare în roz pal a urinei, în timpul tratamentului cu Desferal, este așteptat ca urina să revină la culoarea normală, înaintea întreruperii tratamentului cu Desferal (absența colorării în roz pal a urinei nu este suficientă pentru a garanta întreruperea tratamentului cu Desferal).

Eficacitatea tratamentului depinde de o eliminare adecvată a urinei, pentru a se asigura că, complexul deferoxamină-fier este eliminat din organism. Dacă apare oliguria sau anuria, poate fi necesară dializa peritoneală, hemodializa sau hemofiltrarea.

Tratamentul supraîncărcării cronice cu aluminiu la pacienții cu insuficiență renală în stadiul terminal
Complexele formate de Desferal cu fierul sau cu aluminiul sunt dializabile.

La pacienții cu insuficiență renală, eliminarea lor va fi crescută prin dializă.

Pacienții care prezintă dovezi de simptome sau de disfuncție a organului datorate supraîncărcării cu aluminiu, trebuie să primească tratament cu Desferal. Chiar și la pacienții asimptomatici, tratamentul cu Desferal trebuie luat în considerare dacă concentrațiile plasmaticice de aluminiu sunt în mod constant peste 60 ng/ml și sunt asociate cu un test pozitiv la perfuzia cu Desferal (vezi mai jos). Această situație este indicată în particular dacă datele biopsiei osoase prezintă dovezi ale unei afecțiuni osoase datorate supraîncărcării cu aluminiu.

Desferal trebuie administrat într-o doză săptămânală unică de 5 mg deferoxamină/kg (vezi pct. 6.6).

La pacienții cu concentrații plasmaticice ale aluminiului până la 300 ng/ml după testul deferoxamină (DFO), Desferal trebuie administrat sub formă de perfuzie lentă intravenoasă, pe parcursul ultimelor 60 minute ale ședinței de dializă. La pacienții cu concentrații plasmaticice ale aluminiului peste 300 ng/ml după testul DFO, Desferal trebuie administrat în perfuzie lentă intravenoasă, cu 5 ore înaintea ședinței de dializă. După terminarea primelor 3 luni de tratament cu Desferal, urmate de o perioadă de 4 săptămâni de eliminare, trebuie efectuat un test de perfuzie cu Desferal. Dacă după două teste succesive de perfuzie cu Desferal, efectuate la intervale de o lună, concentrațiile plasmaticice ale aluminiului sunt la mai puțin de 50 ng/ml peste valoarea normală, nu se mai recomandă tratament ulterior cu Desferal.

La pacienții aflați în dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD) sau dializă peritoneală ciclică continuă (CCPD), Desferal trebuie administrat o dată pe săptămână, în doza de 5 mg deferoxamina/kg, anterior ciclului final de dializă al zilei. Calea de administrare intraperitoneală este recomandată la acești pacienți, dar Desferal poate fi administrat intramuscular, intravenos în perfuzie lentă sau subcutanat.

Testul cu Desferal

Acest test are la bază principiul că, la subiecții normali, Desferal nu crește eliminarea fierului și a aluminiului peste o anumită limită.

1. Testul cu Desferal pentru supraîncărcarea cu fier la pacienții cu funcție renală normală

Se injectează intramuscular 500 mg Desferal. Se colectează apoi urina pe parcursul a 6 ore și se determină conținutul acesteia în fier. O eliminare de 1-1,5 mg de fier (18-27 micromoli) în timpul acestei perioade de 6 ore este sugestivă pentru supraîncărcarea cu fier; valorile mai mari de 1,5 mg (27 micromoli) pot fi considerate ca fiind patologice. Testul deține rezultate demne de luat în considerare numai în cazurile în care funcția renală este normală.

2. Testul perfuziei cu Desferal pentru supraîncărcarea cu aluminiu la pacienții cu insuficiență renală în stadiul terminal

Un test de perfuzie cu Desferal este recomandat la pacienții cu concentrații plasmatice de aluminiu care depășesc 60 ng/ml, asociate cu concentrații plasmatice de feritină de peste 100 ng/ml.

Chiar înainte de începerea ședinței de hemodializă, se ia o probă de sânge pentru a determina valoarea inițială a concentrației plasmatice a aluminiului.

În ultimele 60 minute ale ședinței de dializă se administrează o doză de 5 mg/kg (vezi pct. 6.6) sub formă de perfuzie intravenoasă lentă.

La începutul următoarei ședințe de hemodializă (de exemplu 44 ore după perfuzia de Desferal menționată mai sus), se va lua o a doua probă de sânge pentru a determina încă o dată concentrația plasmatică a aluminiului.

Testul cu Desferal este considerat pozitiv dacă creșterea aluminiului plasmatic peste valoarea inițială depășește 150 ng/ml.

Totuși, un test negativ nu exclude în mod absolut diagnosticarea supraîncărcării cu aluminiu.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la deferoxamină, exceptând situația în care o desensibilizare cu succes, face tratamentul posibil.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Perfuzia intravenoasă rapidă

Perfuzia intravenoasă rapidă poate determina hipotensiune și șoc (de exemplu, înroșirea feței, tahicardie, colaps circulator și urticarie).

Afectarea vederii și auzului

Doze mari de Desferal, mai ales la pacienții cu concentrații plasmatice de feritină scăzute, pot determina tulburări de vedere și auz (vezi pct. 4.8). Pacienții cu insuficiență renală care efectuează dializa de întreținere și care prezintă concentrații plasmatice de feritină scăzute, pot fi predispuși în mod special la reacții adverse, raportându-se simptome vizuale după administrarea unei doze unice de Desferal.

Riscul apariției reacțiilor adverse este redus atunci când se ia în considerare tratamentul cu doze scăzute.

Dacă apar tulburări vizuale sau auditive, administrarea Desferal trebuie întreruptă imediat.

De obicei, modificările determinate de Desferal sunt reversibile dacă sunt identificate precoce.

Tratamentul cu Desferal poate fi reluat apoi, la o doză redusă, cu monitorizarea atentă a funcției audio-vizuale.

Se recomandă control oftalmologic și audiologic de specialitate, înaintea începerii tratamentului cu Desferal și apoi la intervale regulate (la fiecare 3 luni), mai ales dacă concentrațiile plasmatiche de feritină sunt scăzute. Prin păstrarea raportului dozei medii zilnice (mg/kg) de Desferal împărțită la feritină plasmatică (micrograme/l) sub 0,025, riscul anormaliilor audiometrice poate fi scăzut la pacienții cu talasemie.

Insuficiență renală

Aproximativ jumătate din complexe formate cu metale sunt eliminate pe cale renală, la pacienții cu supraîncărcare cu fier, cu funcție renală normală. Corespunzător, la pacienții cu insuficiență renală severă se recomandă prudență. Complexele cu fier și cu aluminiu ale deferoxaminei sunt dializabile; la pacienții cu insuficiență renală, eliminarea lor va fi crescută prin dializă.

Au fost raportate cazuri izolate de insuficiență renală acută (vezi și pct. 4.8). Trebuie avută în vedere monitorizarea pacienților cu privire la modificări ale funcției renale (de exemplu, creatininemie crescută).

Pediatrie: creșterea întârziată

Pacienții cu concentrații plasmatiche de feritină scăzute la doze ridicate de Desferal sau pacienții de vârstă mică (< 3 ani la începerea tratamentului) au fost asociați cu o întârziere în creștere (vezi pct. 4.2). Trebuie să se facă distincție între creșterea întârziată asociată cu doze foarte mari de Desferal și creșterea întârziată cauzată de supraîncărcarea cu fier. Întârzierea creșterii datorată utilizării Desferal este rară, dacă doza este menținută sub 40 mg deferoxamină/kg și zi;. Dacă întârzierea creșterii a fost asociată cu doze peste această valoare, atunci reducerea dozei poate determina revenirea vitezei de creștere, deși înălțimea corespunzătoare pentru adult nu se va atinge.

Pacienților copii și adolescenți cărora li se administrează Desferal trebuie să li se monitorizeze greutatea corporală și înălțimea la fiecare 3 luni.

Sindromul de detresă respiratorie acută

Sindromul de detresă respiratorie acută a fost descris ulterior tratamentului cu doze intravenoase foarte mari de Desferal, la pacienții cu intoxicație acută cu fier, și de asemenea, la pacienții cu talasemie.

Din acest motiv, nu trebuie depășite dozele zilnice recomandate.

Infecții

La pacienții cu supraîncărcare cu fier s-a raportat că Desferal crește susceptibilitatea la infecții, de exemplu cu *Yersinia enterocolitica* și *Yersinia pseudotuberculosis*. Dacă un pacient aflat în tratament cu Desferal manifestă febră însoțită de enterită/enterocolita acută, durere abdominală difuză sau faringită, se recomandă întreruperea temporară a tratamentului, efectuarea testelor bacteriologice și începerea imediat a antibioticoterapiei țintite. După rezolvarea infecției, tratamentul cu Desferal poate fi reluat.

Rare cazuri de mucormicoză, unele finalizate cu deces, au fost raportate la pacienții care primesc tratament cu Desferal pentru supraîncărcarea cu aluminiu și/sau supraîncărcarea cu fier. Dacă apar oricare dintre semnele sau simptomele suspectate, Desferal trebuie întrerupt, trebuie efectuate teste micologice și inițiat imediat tratamentul corespunzător. Mucormicoza poate apărea, de asemenea, la pacienții care nu urmează tratament cu Desferal, indicând faptul că alți factori (cum sunt dializa, diabetul zaharat, tulburările echilibrului acido-bazic, malignități hematologice, medicamente imunosupresoare sau un sistem imunitar compromis) pot juca un rol în dezvoltarea acestei infecții.

Insuficiența cardiacă la administrarea de doze mari de vitamina C

La pacienții cu supraîncărcare cronică severă cu fier s-a raportat afectarea funcției cardiace ulterior tratamentului concomitent cu Desferal și doze ridicate de vitamina C (mai mult de 500 mg zilnic).

Disfuncția cardiacă a fost reversibilă atunci când s-a întrerupt administrarea de vitamina C. Trebuie luate următoarele precauții atunci când Desferal și vitamina C sunt utilizate concomitent:

- suplimentele cu vitamina C nu trebuie administrate la pacienții cu insuficiență cardiacă;
- tratamentul cu vitamina C se începe numai după prima lună de tratament regulat cu Desferal;
- se administrează vitamina C numai dacă pacientul primește tratament cu Desferal în mod regulat, de preferat cât mai curând după instalarea pompei;
- nu trebuie depășită doza zilnică de 200 mg vitamina C, administrată în doze divizate;
- se recomandă monitorizarea funcției cardiace pe parcursul terapiei combinate.

Pacienți tratați pentru supraîncărcare cronică cu aluminiu

La pacienții cu encefalopatie determinată de încărcarea de aluminiu, dozele mari de Desferal pot exacerba disfuncția neurologică (convulsii), probabil datorită unei creșteri bruște a aluminiului plasmatic (vezi pct. 4.8). Desferal poate precipita declanșarea demenței asociate dializei. S-a raportat că tratamentul preventiv cu clonazepam previne deteriorarea neurologică. De asemenea, tratamentul supraîncărcării cu aluminiu poate avea ca rezultat hipocalcemia și agravarea hiperparatiroidismului.

Decolorarea urinei

Eliminarea complexelor cu fier poate determina colorarea urinei în roșu-brun.

Precauții și instrucțiuni pentru utilizare și manipulare

Desferal nu trebuie administrat în doze mai mari decât cele recomandate. Medicamentul nu trebuie administrat în concentrații mai mari de 95 mg/ml când este administrat subcutanat, deoarece aceasta crește riscul de apariție a reacțiilor adverse locale când este administrat subcutanat (vezi pct. 6.6). Atunci când utilizarea pe calea intramusculară este singura opțiune, poate fi necesară utilizarea de concentrații mai mari pentru a facilita administrarea injectabilă.

La concentrația recomandată de 95 mg/ml, soluția reconstituită este clară și incoloră spre ușor gălbuie. Trebuie utilizate numai soluțiile clare. Soluțiile tulburi sau opace trebuie aruncate. Trebuie manifestată prudență în ceea ce privește tehnica administrării injectabile.

Pentru perfuziile subcutanate, acul nu trebuie introdus prea aproape de derm.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Tratamentul concomitent cu Desferal și proclorperazina, un derivat fenotiazinic, poate determina afectarea temporară a stării de conștiență.

La pacienții cu afecțiune cronică, severă, de stocare a fierului administrarea de Desferal în asociere cu doze mari de vitamina C (mai mult de 500 mg și zi), a condus la afectarea funcției cardiace (vezi pct. 4.4); aceasta s-a dovedit reversibilă atunci când administrarea vitaminei C a fost întreruptă.

Rezultatele imagistice cu galium-67 pot fi distorsionate datorită excreției urinare rapide a Desferalului marcat cu galium 67. Se recomandă întreruperea tratamentului cu Desferal, cu 48 ore anterior scintigrafiei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

În fiecare caz, beneficiile mamei trebuie comparate cu riscurile fătului.

Sarcina

Există date limitate privind utilizarea deferoxaminei la pacientele gravide. Studiile la animale (iepure) au evidențiat toxicitatea funcției de reproducere/teratogenicitate. Riscul pentru făt/mamă este necunoscut. Deferoxamina trebuie utilizată în timpul sarcinii numai dacă beneficiile anticipate depășesc riscul potențial aferent fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă deferoxamina se excretă în laptele matern. Deoarece multe medicamente sunt excretate în laptele uman și din cauza potențialului apariției reacțiilor adverse grave la nou-născuți/sugari alăptați,

trebuie luată o decizie dacă să se întrerupă alăptarea sau să nu se administreze medicamentul, având în vedere importanța medicamentului pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacienții care prezintă amețeală sau alte tulburări la nivelul sistemului nervos central, afectarea vederii sau a auzului trebuie să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse (Tabelul 1) sunt enumerate conform bazei de date pe aparate, organe și sisteme, MedDRA. În cadrul fiecărei clase de sisteme și organe, reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență, cele mai frecvente fiind prezentate mai întâi.

În fiecare grupă de frecvență, reacțiile adverse sunt enumerate în ordinea descrescătoare a gravității. În plus, categoria corespunzătoare de frecvență, utilizând convenția următoare (CIOMS III) este, de asemenea, furnizată pentru fiecare reacție adversă: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Unele semne și simptome raportate ca și reacții adverse pot fi, de asemenea, manifestări ale afecțiunii de bază (supraîncărcarea cu fier și/sau aluminiu).

Tabelul 1

Infecții și Infestări	
Rare	Mucormicoză (vezi pct. 4.4).
Foarte rare	Gastroenterită provocată de Yersinia (vezi pct. 4.4).
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare	Tulburări sanguine (incluzând trombocitopenia, leucopenia).
Tulburări ale sistemului imunitar	
Foarte rare	Șoc anafilactic, reacții anafilactice, angioedem.
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente	Cefalee.
Foarte rare	Tulburări neurologice, inclusiv amețeală, precipitarea sau exacerbarea encefalopatiei datorate supraîncărcării cu aluminiu în dializă, neuropatie periferică, parestezie (vezi pct. 4.4).
Cu frecvență necunoscută	Convulsii*
Tulburări oculare	
Rare	Pierderea vederii, scotoame, degenerescenta retinei, nevrită optică, cataractă, scăderea acuității vizuale, vedere încețoșată, cecitate nocturnă, defecte de câmp vizual, discromatopsie (afectarea simțului cromatic), opacifierea corneei * (vezi pct. 4).
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente	Surditate neurosenzorială, tinitus* (vezi pct. 4.4).
Tulburări vasculare	
Rare	Hipotensiune arterială, tahicardie și șoc dacă nu sunt urmate precauțiile recomandate pentru administrare (vezi pct. 4.2 și pct. 4.4)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Mai puțin frecvente	Astm
Foarte rare	Sindrom de detresă respiratorie acută, infiltrații pulmonare (vezi pct. 4.4).
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente	Greață.
Mai puțin frecvente	Vărsături, dureri abdominale.
Foarte rare	Diaree

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente	Urticarie.
Foarte rare	Erupție cutanată generalizată.
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Foarte frecvente	Artralgie, mialgie.
Frecvente	Întârzierea creșterii și modificările osoase (de exemplu displazia metafizei osoase) în cazul dozelor mari și copii mici (vezi pct. 4.4 și pct. 4.9).
Cu frecvență necunoscută	Spasme musculare.
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Cu frecvență necunoscută	Insuficiență renală acută, tulburări renale tubulare, nivel crescut de creatinină (vezi pct. 4.4 și pct. 4.9).
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente	Reacții la locul de injectare, incluzând durere, tumefacție, infiltrație, eritem, prurit, escare, cruste*.
Frecvente	Stare febrilă (pirexie).
Mai puțin frecvente	Reacții la locul de injectare, incluzând vezicule, edem și senzație de arsură*.

* **Observații**

Surditatea neurosenzorială și tinitus-ul sunt mai puțin frecvente dacă dozele sunt menținute conform recomandărilor și dacă acestea sunt scăzute atunci când concentrația plasmatică a feritinei scade (raportul dintre doza zilnică de Desferal împărțită la concentrația plasmatică de feritină trebuie să fie sub 0,025).

Diversele tulburări oculare sunt rare, cu excepția cazurilor în care se administrează doze mari (vezi pct. 4.4).

Întârzierea creșterii și tulburările osoase (de exemplu displazia metafizei osoase) sunt frecvente în cazul administrării de doze mai mari de 60 mg/kg și zi, în special la pacienții la care se începe chelarea fierului în primii trei ani din viață. Riscul este redus semnificativ la doze de 40 mg/kg sau mai mici.

La locul de administrare sunt foarte frecvente: durerea, tumefacția, infiltrația, eritemul, pruritul și escarele/crustele, în timp ce mai puțin frecvente sunt veziculele, edemul local și senzațiile de arsură. Reacțiile adverse locale pot fi însoțite de reacții adverse sistemice cum sunt artralgiile/mialgiile (foarte frecvente), cefalee (frecvent), urticarie (frecvent), greață (frecvent), stare febrilă (frecvent), vărsături (mai puțin frecvent), durere abdominală (mai puțin frecvent) sau astm bronșic (mai puțin frecvent). Excreția complexului de fier poate conduce la decolorarea roșu-maronie a urinei.

Au fost raportate convulsii, în principal, la pacienții supuși dializei, cu supraîncărcare cu aluminiu (vezi pct. 4.4).

Au fost raportate cazuri rare de concentrații crescute ale transaminazelor la pacienții care au fost tratați cu Desferal, totuși nu s-a stabilit o relație de cauzalitate cu medicamentul.

Pacienții tratați pentru supraîncărcare cronică cu aluminiu

Terapiei de chelare cu Desferal pentru supraîncărcarea cu aluminiu poate conduce la hipocalcemie și agravarea hiperparatiroidismului.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Semne și simptome

Administrarea necorespunzătoare a unei supradoze sau administrarea necorespunzătoare intravenoasă în bolus/perfuzia intravenoasă rapidă poate fi asociată cu hipotensiune arterială, tahicardie și tulburări gastro-intestinale; s-au raportat pierderea acută dar tranzitorie a vederii, afazie, agitație, cefalee, greață, bradicardie, cât și insuficiență renală acută (vezi pct. 4.8).

Sindromul de detresă respiratorie acută a fost descris în urma tratamentului cu administrarea unor doze i.v. excesiv de mari de Desferal la pacienți cu intoxicație acută cu fier și la pacienții cu talasemie.

Tratament

Nu există un antidot specific. Tratamentul cu Desferal trebuie întrerupt și luate măsuri simptomatice corespunzătoare.

Desferal este dializabil.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte produse terapeutice; chelatori de fier, codul ATC: V03AC01.

Mecanismul de acțiune

Deferoxamina (DFO) formează complexe predominant cu fierul feric și cu ionii de aluminiu trivalent: constantele de formare a complexelor sunt 10^{31} și respectiv 10^{25} . Afinitatea DFO pentru ionii bivalenți cum sunt Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} este substanțial scăzută (constantele de formare a complexelor sunt 10^{14} sau mai mici). Chelarea apare la un raport molar de 1:1, astfel încât 1 g DFO poate teoretic lega 85 mg fier feric sau 41 mg Al^{3+} .

Datorită proprietăților sale chelatoare, DFO este capabilă să lege fierul liber, fie din plasmă fie din celule, formând astfel complexul ferioxamina (FO). Eliminarea urinară a FO reflectă predominant fierul derivat din circulația plasmatică, în timp ce fierul din materiile fecale reflectă mai ales chelarea intrahepatică a fierului. Fierul poate fi chelat din feritină și hemosiderină, dar procesul este relativ scăzut la concentrații relevante clinic ale DFO. Totuși, DFO nu îndepărtează fierul din transferină, din hemoglobină sau din alte substanțe care conțin gruparea hem.

DFO poate de asemenea, mobiliza și chelata aluminiul, formând complexul aluminoxamina (AIO).

Efecte farmacodinamice

Deoarece atât complexele FO cât și AIO sunt complet eliminate, DFO asigură eliminarea fierului și aluminiului în urină și în materiile fecale reducând astfel depozitele patologice de fier și aluminiu din organe.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

DFO este rapid absorbită după administrarea intramusculară în bolus sau după perfuzia subcutanată, dar slab absorbită din tractul gastro-intestinal în prezența unei mucoase gastrice intacte.

Biodisponibilitatea absolută este mai mică de 2% după administrarea orală a 1 g DFO.

În timpul dializei peritoneale, DFO este absorbită dacă este administrată în lichidul de dializă.

Distribuția

La voluntarii sănătoși, concentrațiile plasmatice maxime de 15,5 micromoli/l (8,7 micrograme/ml) au fost determinate la 30 minute după administrarea intramusculară a 10 mg/kg DFO. La o oră de la administrare, concentrația plasmatică maximă a FO a fost de 3,7 micromoli/l (2,3 micrograme/ml). După perfuzia intravenoasă a 2 g DFO (aproximativ 29 mg/kg), la subiecții sănătoși, timp de 2 ore, au fost atinse concentrații plasmatice medii la starea de echilibru de DFO de 30,5 micromoli/l; distribuția DFO este foarte rapidă, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin distribuție de 0,4 ore. *In vitro*, mai puțin de 10% din DFO este legată de proteinele plasmatice.

Metabolizarea

În urina pacienților cu supraîncărcare cu fier au fost izolați și identificați patru metaboliți ai DFO. S-au observat următoarele reacții de metabolizare ale DFO: transaminarea și oxidarea au produs un metabolit acid, beta-oxidarea, de asemenea, a produs un metabolit acid, iar decarboxilarea și N-hidroxilarea au produs metaboliți neutri.

Eliminarea

Atât DFO cât și FO prezintă eliminare bifazică după administrarea intramusculară la voluntarii sănătoși; pentru DFO timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin distribuție este de 1 oră și pentru FO este de 2,4 ore. Timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de 6 ore pentru ambele. În 6 ore de la administrare, 22% din doză apare în urină sub formă de DFO și 1% sub formă de FO.

Caracteristici la pacienți

La pacienții cu hemocromatoză, au fost măsurate concentrații plasmatice maxime de 7,0 micromoli/l (3,9 micrograme/ml) pentru DFO și de 15,7 micromoli/l (9,6 micrograme/ml) pentru FO, la 1 oră după administrarea intramusculară a 10 mg/kg DFO. Acești pacienți au eliminat DFO și FO cu timpi de înjumătățire plasmatică de 5,6 și respectiv 4,6 ore. La 6 ore după injectare, 17% din doză a fost eliminată în urină sub formă de DFO și 12% sub formă de FO.

La pacienții cu talasemie, perfuzia intravenoasă continuă a 50 mg/kg și zi de DFO a avut ca rezultat concentrații plasmatice la starea de echilibru ale DFO de 7,4 micromoli/l (4,1 micrograme/ml). Eliminarea DFO din plasmă a fost bifazică, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică prin distribuție de 0,28 ore și un timp aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare de 3 ore. Clearance-ul plasmatic total a fost de 0,5 l/h și kg iar volumul de distribuție la starea de echilibru a fost estimat la 1,35 l/kg. Expunerea la principalul metabolit care leagă fierul a fost de aproximativ 54% din expunerea la DFO, în termenii ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC). Timpul aparent monoexponențial de înjumătățire plasmatică prin eliminare a metabolitului a fost de 1,3 ore.

La pacienții care efectuează dializă pentru insuficiență renală, la care s-a administrat o perfuzie intravenoasă de 40 mg/kg DFO, timp de 1 oră, concentrația plasmatică la sfârșitul perfuziei a fost de 152 micromoli/l (85,2 micrograme/ml), atunci când perfuzia a fost administrată între ședințele de dializă. Concentrațiile plasmatice de DFO au fost cu 13% și 27% mai scăzute, atunci când perfuzia a fost administrată în timpul dializei. Concentrațiile de FO au fost în toate cazurile aproximativ 7,0 micromoli/l (4,3 micrograme/ml), iar pentru AIO de 2-3 micromoli/l (1,2-1,8 micrograme/ml). După întreruperea perfuziei, concentrația plasmatică a DFO a scăzut rapid, cu un timp de înjumătățire plasmatică de 20 minute. O fracție mai mică din doză a fost eliminată cu un timp de înjumătățire plasmatică mai lung, de 14 ore. Concentrațiile plasmatice ale AIO au continuat să crească până la 48 ore după perfuzie și au atins valori de aproximativ 7 micromoli/l (4 micrograme/ml). Ulterior dializei, concentrația plasmatică a AIO a scăzut la 2,2 micromoli/l (1,3 micrograme/ml).

Studii clinice

Desferioxamina a fost utilizată în calitate de comparator în cadrul unui studiu clinic, randomizat, cu durata de un an, care a investigat utilizarea unui alt chelator de fier (deferasirox) la pacienți cu beta-talasemie și hemosideroză transfuzională. Un total de 290 pacienți a fost tratat cu desferioxamină subcutanată, cu doze inițiale de 20 până la 60 mg/kg timp de 5 zile pe săptămână. Studiul a evidențiat un efect al desferioxaminei în funcție de doză asupra nivelurilor plasmatice ale feritinei, concentrație de fier din ficat și ratei de eliminare a fierului.

Deferoxamina a fost, de asemenea, utilizată în calitate de comparator în cadrul unui al doilea studiu deschis, randomizat, cu durată de un an, care a investigat utilizarea deferasirox la pacienți cu boala celulelor falciforme și hemosideroză transfuzională. Un total de 63 de pacienți a fost tratat cu deferoxamină subcutanată, la doze inițiale de 20 până 60 mg/kg minimum 5 zile pe săptămâni. La finele studiului, modificarea medie a concentrației de fier de la nivelul ficatului (CMF) a fost de -0,7 mg Fe/g greutate uscată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Administrarea subcutanată de doze mari de DFO, la șobolan și câine timp de mai multe săptămâni, a determinat opacifierea cristalinului cu formarea cataractei.

DFO nu a prezentat dovezi de efecte mutagene/genotoxice *in vitro* (testul Ames) și *in vivo* (testul micronucleilor la șobolan). Nu au fost efectuate studii de carcinogeneză pe termen lung.

DFO nu a fost teratogenă la șobolan și șoarece.

Deferoxamina a prezentat un posibil potențial teratogen la iepure. La feteșii de iepure, care au fost expuși intrauterin numai la doze toxice materne, s-au evidențiat unele malformații axiale ale scheletului. Deși rezultatele acestui studiu sunt considerate a avea caracter preliminar, teratogenitatea indusă de DFO la iepure, nu poate fi exclusă în condițiile experimentale date.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nu este cazul.

6.2 Incompatibilități

- Soluția injectabilă de heparină.
- Serul fiziologic (0,9%) nu trebuie utilizat ca și solvent pentru pulbere, dar după reconstituirea soluției de Desferal cu apă pentru preparate injectabile, acesta poate fi folosit pentru diluarea ulterioară.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C. A se păstra în ambalajul original.

Un flacon este destinat unei singure utilizări. Produsul trebuie utilizat imediat după reconstituire (începerea tratamentului în decurs de 3 ore). Atunci când reconstituirea este efectuată în condiții validate aseptice, produsul poate fi păstrat înainte de administrare, pentru o perioadă de maxim 24 ore, la temperatura camerei.

A nu se lăsa la îndemâna și vederea copiilor.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 10 flacoane din sticlă, de clasa hidrolitică I, incoloră, transparentă, cu capacitate de 7,5 ml, închise cu dop din cauciuc bromobutilic, de culoare gri și prevăzute cu capac din aluminiu, cu capsă „flip-off”, de culoare roșie; fiecare flacon conține câte 500 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Atunci când se administrează parenteral, medicamentul trebuie utilizat sub forma unei soluții injectabile apoase de 95 mg/ml, exceptând administrarea intramusculară când poate fi necesară o concentrație mai mare. Prepararea pulberii pentru soluția injectabilă este prezentată în Tabelele 6.6 -1 și 6.6 -2 pentru administrare subcutanată, intravenoasă și intramusculară. După adăugarea volumului adecvat de apă pentru preparate injectabile într-un flacon ce conține 500 mg Desferal se agită bine flaconul. Trebuie utilizate numai soluțiile clare și incolore spre ușor gălbui.

Tabelul 6.6 -1: Prepararea pentru administrarea subcutanată și intravenoasă

RECONSTITUIREA DESFERAL CU APĂ STERILĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE			
Dimensiunea flaconului	Cantitatea de apă sterilă pentru soluția injectabilă necesară pentru reconstituire	Conținut total de medicament după reconstituire	Concentrația finală per ml după reconstituire
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

Table 6.6 -2: Prepararea pentru administrarea intramusculară

RECONSTITUIREA DESFERAL CU APĂ STERILĂ PENTRU PREPARATE INJECTABILE			
Dimensiunea flaconului	Cantitatea de apă sterilă pentru soluția injectabilă necesară pentru reconstituire	Conținut total de medicament după reconstituire	Concentrația finală per ml după reconstituire
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml

Soluția de Desferal 95 mg/ml poate fi diluată ulterior, după reconstituire, cu soluții perfuzabile (NaCl 0,9%, glucoză 5%, soluție Ringer, soluție Ringer-lactat, soluții pentru dializă peritoneală cum sunt Dianeal 137 Glucoza 2,27%, Dianeal PD4 Glucoza 2,27% și CAPD/DPCA 2 Glucoza 1,5%).

Pentru testul de perfuzare cu Desferal și tratamentul supraîncărcării cronice cu aluminiu, soluția de Desferal 5,3 ml în flacon de 50 mg reprezintă doza potrivită (5 mg/kg) pentru un pacient cu greutatea corporală de 100 kg. Conform greutății corporale actuale a pacientului se extrage cantitatea corespunzătoare de soluție Desferal din flacon și se adaugă la 150 ml ser fiziologic (soluție NaCl 0,9%).

Desferal-ul dizolvat poate fi adăugat la lichidul pentru dializă și administrat intraperitoneal la pacienții aflați în dializă peritoneală ambulatorie continuă (CAPD) sau dializă peritoneală ciclică continuă (CCPD).

Utilizarea Desferal în supraîncărcarea cronică cu fier, prin purtarea unei pompe portabile de perfuzare este descrisă în informațiile pentru pacient după cum urmează (vezi ilustrațiile următoare):

1. Aspirați apa pentru preparate injectabile într-o seringă.
2. După ce ați curățat cu alcool medicinal dopul de cauciuc al flaconului de Desferal, introduceți conținutul seringii în flacon.
3. Agitați bine flaconul pentru dizolvarea pulberii.
4. Aspirați medicamentul dizolvat în seringă.
5. Atașați tubul extensibil la seringă, conectați tubul extensibil la acul de tip fluture și apoi umpleți spațiul liber din tub cu soluția din seringă.

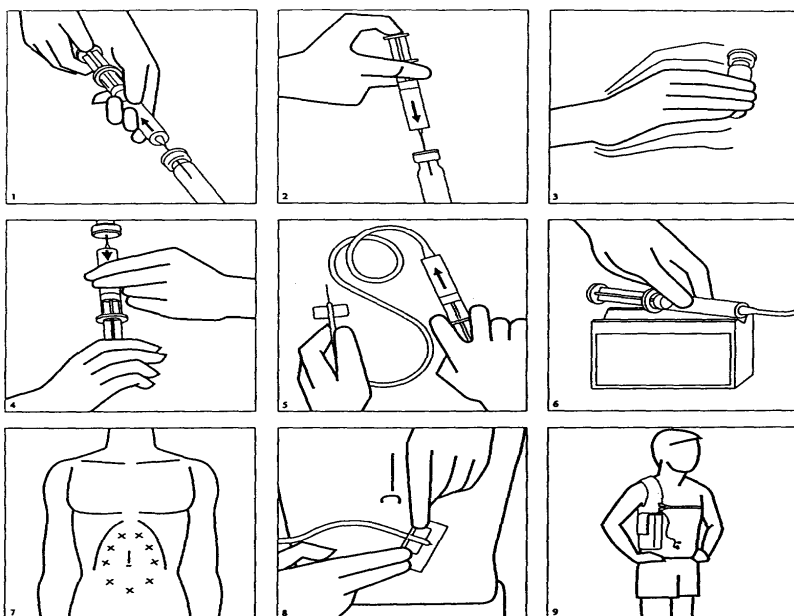
6. Asezați siringa în pompa de perfuzare.

7. Pentru perfuzie puteți introduce acul tip fluture subcutanat în abdomen, braț, partea superioară a piciorului sau în coapsă.

Este deosebit de important să curățați mai întâi pielea foarte bine cu alcool medicinal. Apoi introduceți acul, cu fermitate, până la aripile acului, prin intermediul unui pliu al pielii creat cu ajutorul mâinii libere. Vârful acului trebuie să se miște liber atunci când acul este clătinat. În cazul în care acesta nu se mișcă liber, înseamnă că vârful acului poate fi prea apropiat de piele. Încercați din nou, într-un alt loc, după ce ați curățat zona în prealabil cu alcool medicinal.

8. Apoi, fixați acul și pliați-l în jos.

9. Pacienții vor purta, de obicei, pompa asupra lor, utilizând o curea sau un suport pentru umăr. O mare parte din pacienți consideră utilizarea pe parcursul nopții ca fiind cea mai potrivită.



7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

NOVARTIS PHARMA GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9446/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie, 2018

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .