

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Desferal 500 mg - Trockenstechampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält 500 mg Deferoxamin-Mesylat (auch als Deferoxamin-Methansulfonat bezeichnet).

Es gibt keine sonstigen Bestandteile.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung (nach Verdünnen).
Weißes Lyophilisat.

Rekonstituierte Lösung: klar und farblos bis leicht gelblich, pH 4,0 -6,0
4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Therapeutisch

Behandlung der chronischen Eisenüberladung, z.B.

- Transfusionshämosen, insbesondere bei Thalassaemia major, sideroblastischer Anämie, autoimmun-hämolytischer Anämie und anderen chronischen Anämien;
- primärer (idiopathischer) Hämochromatose bei Patienten, deren Begleiterkrankungen (z.B. schwere Anämie, Herzerkrankungen, Hypoproteinämie) einen Aderlass ausschließen.
- Eisenüberladung bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda.

Behandlung der akuten Eisenvergiftung.

2. Diagnostisch

Zur Diagnose der Eisenüberladung.

Dieses Arzneimittel wird angewendet bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

1. Therapeutisch

a) Behandlung der chronischen Eisenüberladung

Das Hauptziel der Chelattherapie bei Eisenüberladung bei gut eingestellten Patienten ist, ein Eisengleichgewicht zu erhalten und einer Häm siderose vorzubeugen.

Bei Patienten mit Eisenüberladung ist hingegen eine negative Eisenbilanz erwünscht, um die erhöhten Eisenvorräte zu reduzieren und die toxischen Wirkungen von Eisen zu vermeiden.

Kinder, Jugendliche und Erwachsene:

Mit der Therapie mit Desferal soll nach den ersten 10 bis 20 Bluttransfusionen oder wenn bei der klinischen Überwachung Hinweise auf eine Eisenüberladung auftreten, begonnen werden (z.B. Serum-Ferritin-Werte von > 1000 ng/ml). Eine Wachstums-Retardierung kann das Resultat der Eisenüberladung oder exzessiv hoher Desferal-Dosen sein. Wenn die Desferal-Therapie vor dem 3. Lebensjahr begonnen wird, ist das Wachstum sorgfältig zu überwachen und die tägliche Desferal-Dosis 40 mg/kg KG darf nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung und die Art der Verabreichung können individuell festgelegt und im Lauf der Therapie entsprechend der Eisenbelastung des Patienten angepasst werden. Es soll die niedrigste wirksame Dosis gegeben werden. Um die Wirkung der Chelattherapie zu beurteilen, kann zu Beginn der Behandlung die Eisenausscheidung im 24-Stunden-Urin täglich bestimmt und die Wirkung steigender Dosen von Desferal ermittelt werden. Nach Festlegung der geeigneten Dosis kann das Ausmaß der renalen Eisenausscheidung in Zeitabständen von einigen Wochen erneut bestimmt werden. Alternativ kann die mittlere tägliche Dosis entsprechend dem Ferritin-Spiegel so angepasst werden, dass der therapeutische Index niedriger als 0,025 ist (therapeutischer Index = mittlere tägliche Desferal-Dosis in mg/kg Körpergewicht dividiert durch den Ferritin-Spiegel [Mikrogramm/l]). Der therapeutische Index ist hilfreich, um Patienten vor einer zu starken Chelatbildung zu schützen, aber er ist kein Ersatz für eine sorgfältige klinische Überwachung.

Die durchschnittliche Tagesdosis liegt in der Regel zwischen 20 und 60 mg/kg Körpergewicht. Patienten mit einem Serum-Ferritin-Spiegel unter 2000 ng/ml benötigen etwa 25 mg/kg/Tag. Bei einem Serum-Ferritin-Spiegel zwischen 2000 und 3000 ng/ml sind etwa 35 mg/kg/Tag erforderlich.

Patienten mit höheren Serum-Ferritin-Spiegeln können höhere Dosen bis zu 55 mg/kg/Tag benötigen. Es ist jedoch nicht empfehlenswert, regelmäßig eine Tagesdosis von 50 mg/kg zu überschreiten, es sei denn, dass eine Hochdosis-Therapie erforderlich ist und das Wachstum des betreffenden Patienten abgeschlossen ist. Fällt der Serum-Ferritin-Spiegel unter 1000 ng/ml, steigt das Nebenwirkungsrisiko an. Diese Patienten sind genau zu überwachen und die wöchentliche Dosis muss gegebenenfalls gesenkt werden. Die hier angegebenen Dosierungen sind Tages-Durchschnittsdosen. Die meisten Patienten infundieren Desferal an weniger als 7 Tagen pro Woche, so dass die tägliche Dosis von der durchschnittlichen Tagesdosis abweicht. Bei einer durchschnittlich benötigten Dosis von zum Beispiel

40 mg/kg/Tag infundieren Patienten, die die Pumpe an 5 Tagen/Woche tragen, mit jeder Infusion 56 mg/kg.

Es konnte gezeigt werden, dass die regelmäßige, kontinuierliche Desferal-Therapie bei Patienten mit Thalassämie deren Lebenserwartung deutlich erhöht.

Langsame subkutane Infusion

Die langsame subkutane Infusion mittels einer tragbaren, leichten Infusionspumpe, verabreicht über einen Zeitraum von 8-12 Stunden, gilt als wirksam und für den ambulanten Patienten als besonders geeignet. Sie kann auch über einen Zeitraum von 24 Stunden verabreicht werden. Je nach Schweregrad der Eisenüberladung ist Desferal üblicherweise mit der Infusionspumpe bis 5 bis 7 mal pro Woche zu geben.

Eine subkutane Bolusapplikation von Desferal kann nicht empfohlen werden.

Ältere Patienten (≥65 Jahre)

In klinischen Studien mit Desferal wurden nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren und älter eingeschlossen, um beurteilen zu können, ob diese anders reagieren als jüngere. Im Allgemeinen soll die Wahl der Dosis bei älteren Patienten mit Vorsicht und üblicherweise am unteren Ende des Dosierungsbereiches erfolgen. Der Grund hierfür ist die größere Wahrscheinlichkeit für eine verringerte Leber-, Nieren- oder Herzfunktion sowie mögliche Begleiterkrankungen oder andere Arzneimitteltherapien (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurden keine Studien durchgeführt

Intravenöse Infusion während Bluttransfusionen

Da während Bluttransfusionen der Weg für eine intravenöse Verabreichung zur Verfügung steht, ist hier eine intravenöse Infusion, z.B. bei Patienten, die bei subkutaner Infusion eine mangelhafte Therapiedisziplin zeigen, möglich.

Die Desferal-Lösung soll nicht direkt in einen Bluttransfusionsbeutel gegeben werden, sondern über einen Y-Adapter parallel zur Bluttransfusion infundiert werden. Als Infusionspumpe soll das patienteneigene Pumpsystem verwendet werden. Da während der Bluttransfusion nur eine geringe Menge Desferal i.v. gegeben werden kann, ist der klinische Nutzen dieser Art der Anwendung begrenzt und soll von zusätzlichen subkutanen Infusionen begleitet werden. Patienten und Pflegepersonal sind wegen der bestehenden Kollapsgefahr vor einer beschleunigten intravenösen Infusion/Bolusapplikation zu warnen (siehe Abschnitt 4.4).

Kontinuierliche intravenöse Infusion

Intravenöse Infusionssysteme zur Implantation können verwendet werden, wenn eine intensive Chelattherapie durchgeführt wird. Eine kontinuierliche intravenöse Infusion ist indiziert bei Patienten, die keine kontinuierliche subkutane Infusion durchführen können, und bei Patienten mit kardialen Problemen infolge Eisenüberladung. Die Dosis von Desferal hängt vom Ausmaß der Eisenüberladung ab. Die Eisenausscheidung im 24-Stunden-Urin soll bei Patienten mit intensivierter i.v.-Desferal-Therapie regelmäßig gemessen und die Dosis

entsprechend angepasst werden. Vorsicht ist bei der Spülung der Infusionsleitungen geboten, um versehentliche Bolusgaben von im Leitungssystem verbliebenem Desferal und eine darauf beruhende akute Kollaps-Gefahr zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Intramuskuläre Gabe

Da die subkutane Infusion wirksamer ist, werden intramuskuläre Injektionen nur gegeben, wenn eine subkutane Infusion nicht möglich ist.

Unabhängig vom gewählten Verabreichungsmodus ist die Erhaltungsdosis individuell festzulegen und hängt von der Eisenausscheidungsrate des Patienten ab.

Gleichzeitige Verabreichung von Vitamin C

Patienten mit einer Eisenüberladung entwickeln in der Regel einen Vitamin-C-Mangel, der vermutlich auf die Oxidation des Vitamins durch das Eisen zurückzuführen ist. Nach einmonatiger regelmäßiger Chelattherapie mit Desferal kann als adjuvante Behandlung Vitamin C in einer Dosis von bis zu 200 mg/Tag, in Teildosen verabreicht, gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4). Vitamin C erhöht die Verfügbarkeit von Eisen zur Chelatbildung. Für Kinder unter 10 Jahren sind im Allgemeinen 50 mg, für ältere Kinder 100 mg ausreichend. Höhere Dosen von Vitamin C erhöhen die Ausscheidung des Eisenkomplexes **nicht** zusätzlich.

b) Behandlung der akuten Eisenvergiftung

Desferal wird zusätzlich zu den für die Behandlung der akuten Eisenvergiftung üblichen therapeutischen Maßnahmen angewendet.

Eine Desferal-Therapie ist in folgenden Situationen indiziert:

- Alle Patienten, die länger anhaltende Symptome einer Eisenvergiftung aufweisen, z.B. mehr als eine Episode einer Emesis oder weichem Stuhl;
- Patienten mit deutlicher Lethargie, Abdominalschmerz, Hypovolämie oder Azidose;
- Patienten mit multiplen radiologisch nachweisbaren Verschattungen (die große Mehrzahl dieser Patienten entwickelt eine symptomatische Eisenvergiftung);
- Alle symptomatischen Patienten, deren Serum-Eisenspiegel > 300 - 350 Mikrogramm/dl ist, unabhängig von der totalen Eisenbindungskapazität (TIBC). Es kann auch ein konservativer Behandlungsversuch ohne Desferal-Therapie bei asymptomatischen Patienten unternommen werden, sofern der Eisenspiegel im Serum zwischen 300 und 350 Mikrogramm/dl beträgt. Dies gilt auch für Patienten mit selbstlimitierender nicht-blutiger Emesis oder Diarrhö ohne klinische Symptomatik.

Die kontinuierliche intravenöse Verabreichung von Desferal ist die bevorzugte Art der Applikation, und die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit beträgt 15 mg/kg KG/Stunde und soll, sobald es die klinische Situation erlaubt, reduziert werden. Dies ist gewöhnlich nach 4-6 Stunden der Fall, so dass die gesamt intravenös applizierte Dosis nicht die empfohlenen 80 mg/kg KG/24 Stunden überschreitet.

Folgende Kriterien für eine Beendigung einer Desferal-Therapie können empfohlen werden (die Chelattherapie sollte so lange durchgeführt werden, bis alle diese Kriterien erfüllt sind):

- Der Patient sollte keinerlei Symptome einer bestehenden systemischen Eisenvergiftung mehr aufweisen (z.B. keine Azidose, keine progrediente Hepatotoxizität).

- Idealerweise sollte ein normaler beziehungsweise deutlich reduzierter Serum-Eisenspiegel (Serum-Eisen < 100 Mikrogramm/dl) vorliegen. Nur im Falle einer labortechnisch nicht exakt durchführbaren Eisenbestimmung in Gegenwart von Desferal ist ein Behandlungsstopp mit Desferal dann gerechtfertigt, wenn die anderen Kriterien erfüllt sind und wenn die gemessene Serum-Eisenkonzentration nicht erhöht ist.
- Wiederholte Röntgenübersichtsaufnahmen des Abdomens sollten vor dem Absetzen der Desferal-Behandlung durchgeführt werden, wenn vor Therapiebeginn radiologisch nachweisbare Verschattungen vorlagen (die auf eine fortbestehende Eisenabsorption hinweisen).
- Wenn der Patient initial eine weinrote Urinfarbe aufwies, sollte die Desferal-Therapie bis zur Normalisierung der Urinfarbe durchgeführt werden. Dieses Kriterium ist alleine jedoch nicht für einen Therapieabbruch hinreichend.

Die Wirksamkeit der Behandlung hängt von einer genügenden Urinausscheidung ab, damit die Elimination des Eisenkomplexes Ferrioxamin sichergestellt ist. Beim Auftreten von Oligurie oder Anurie kann deshalb eine Peritoneal- oder Hämodialyse oder eine Hämofiltration notwendig werden, um die Ausscheidung von Ferrioxamin zu gewährleisten.

2. Diagnostisch

Der diagnostische Test mit Desferal beruht auf dem Prinzip, dass Desferal beim Gesunden die Eisenausscheidung nicht über einen bestimmten Grenzwert hinaus steigert.

Test mit Desferal zur Feststellung einer Eisenüberladung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion

Man injiziert 500 mg Desferal i.m., sammelt anschließend über 6 Stunden den Urin und bestimmt dessen Eisengehalt. Wurden innerhalb von 6 Stunden 1-1,5 mg (18-27 Mikromol) Eisen im Urin ausgeschieden, besteht Verdacht auf eine Eisenüberladung; Werte über 1,5 mg (27 Mikromol) sind als sicher pathologisch zu betrachten. Der Test ergibt nur bei normaler Nierenfunktion zuverlässige Resultate.

Art der Anwendung

Zur intravenösen, subkutanen oder intramuskulären Anwendung.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, außer, wenn eine erfolgreiche Desensibilisierung durchgeführt wurde.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schnelle intravenöse Infusion

Schnelle intravenöse Infusion kann zur Hypotonie und zum Schock führen (z.B. Hitzewallungen, Tachykardie, Kollaps und Urtikaria).

Seh- und Hörstörungen

Bei Anwendung von Desferal in hohen Dosen kann es zu Seh- und Hörstörungen kommen, besonders bei Patienten mit niedrigen Plasmaspiegeln von Ferritin (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Niereninsuffizienz, die mit Dauerhämodialyse behandelt werden und deren Ferritin-Werte niedrig sind, sind unter Umständen besonders anfällig für Nebenwirkungen, und es wurde bereits nach Einzeldosen von Desferal über visuelle Symptome berichtet. Das Risiko von Nebenwirkungen ist geringer, wenn die Therapie mit niedrigen Dosen erfolgt. Falls Störungen des Seh- und Hörvermögens auftreten, ist Desferal sofort abzusetzen. Sofern die durch Desferal bewirkten Veränderungen früh erkannt werden, bilden sie sich nach Absetzen der Therapie gewöhnlich zurück. Die Behandlung mit Desferal kann zu einem späteren Zeitpunkt mit reduzierter Dosis und unter strenger Überwachung der audiovisuellen Funktionen wieder aufgenommen werden.

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Desferal und während der Therapie in dreimonatlichen Abständen spezielle ophthalmologische Untersuchungen und audiologische Tests durchzuführen, besonders wenn der Ferritin-Spiegel niedrig ist. Das Risiko für audiometrische Abnormalitäten kann bei Thalassämiepatienten möglicherweise reduziert werden, wenn der Quotient aus mittlerer täglicher Dosis Desferal (mg/kg Körpergewicht) und Serum-Ferritin (Mikrogramm/l) unter 0,025 gehalten wird.

Nierenfunktionsstörungen

Nahezu die Hälfte der Metallkomplexe von Patienten mit Eisenüberladung und normaler Nierenfunktion wird über die Niere ausgeschieden. Deshalb ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung besondere Vorsicht geboten. Der Eisenkomplex des Deferoxamins ist dialysierbar; durch Dialyse kann seine Elimination bei Patienten mit Niereninsuffizienz gesteigert werden.

Es wurde über Einzelfälle von akutem Nierenversagen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung der Nierenfunktion auf Veränderungen (z.B. Zunahme von Serum-Kreatinin) sollte in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche: Wachstumsretardierung

Bei Patienten mit niedrigem Serum-Ferritin und hohen Desferal-Dosen oder jungen Patienten (< 3. Lebensjahr bei Behandlungsbeginn) besteht die Gefahr einer Wachstumsretardierung (siehe Abschnitt 4.2).

Eine durch Desferal hervorgerufene Wachstumsverzögerung tritt jedoch selten auf, solange die eingesetzten Dosen weniger als 40 mg/kg Körpergewicht betragen. Eine Wachstumsminde rung, die auf höheren Desferal-Dosen als 40 mg/kg Körpergewicht beruht, kann jedoch nach Verminderung der Dosis wieder auf die normale Wachstumsgeschwindigkeit vor der Behandlung verändert werden. Die vorhergesagte Körpergröße kann jedoch vermindert bleiben.

Bei Anwendung von Desferal in der Pädiatrie sind Körpergewicht und Längenwachstum der Patienten alle 3 Monate zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Akute respiratorische Insuffizienz

Nach der Behandlung mit sehr hohen intravenösen Dosen von Desferal bei akuter Eisenvergiftung und bei Thalassämie wurde auch über akute respiratorische Insuffizienz

(ARDS) berichtet. Die empfohlenen Tagesdosen sollten daher nicht überschritten werden.

Infektionen

Bei Patienten mit Eisenüberladung wurde eine durch Desferal erhöhte Infektionsanfälligkeit beobachtet, z. B. für Infektionen mit *Yersinia enterocolitica* und *Yersinia pseudotuberculosis*. Wenn bei Patienten, die mit Desferal behandelt werden, Fieber verbunden mit akuter Enteritis/Enterokolitis, diffusen Bauchschmerzen oder Pharyngitis auftritt, sollte die Behandlung vorübergehend abgesetzt und entsprechende bakteriologische Untersuchungen sowie eine zweckmäßige antibiotische Therapie unverzüglich eingeleitet werden. Nach Abheilung der Infektion kann die Behandlung mit Desferal fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit Eisenüberladung, die mit Desferal behandelt wurden, ist in sehr seltenen Fällen über Mukormykose, eine schwere Pilzinfektion, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, berichtet worden. Falls verdächtige Anzeichen oder Symptome auftreten, sollte die Therapie mit Desferal abgesetzt, mykologische Untersuchungen durchgeführt und sofort eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Eine Mukormykose kann auch bei Patienten auftreten, die nicht mit Desferal behandelt werden; dies ist ein Hinweis darauf, dass unter Umständen auch andere Faktoren, z. B. Dialyse, Diabetes mellitus, Störungen des Säure-Basen-Gleichgewichts, hämatologische Erkrankungen, Behandlung mit Immunsuppressiva oder ein beeinträchtigtes Immunsystem, eine Rolle bei der Entstehung dieser Infektion spielen.

Verschlechterung der Herzfunktion bei Anwendung mit hohen Dosen Vitamin C

Bei Patienten mit schwerer chronischer Eisenüberladung, die gleichzeitig Desferal und hohe Dosen Vitamin C (über 500 mg pro Tag) erhielten, wurde eine Verschlechterung der Herzfunktion beobachtet. Diese Herzfunktionsstörungen waren reversibel, wenn Vitamin C abgesetzt wurde. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Desferal und Vitamin C sind folgende Vorsichtsmaßnahmen zu beachten:

- Patienten mit Herzinsuffizienz sollten kein zusätzliches Vitamin C erhalten.
- Die Behandlung mit Vitamin C sollte erst nach einmonatiger regelmäßiger Behandlung mit Desferal begonnen werden.
- Vitamin C sollte nur verabreicht werden, wenn der Patient Desferal regelmäßig erhält, am besten kurz nach Start der Desferal-Gabe mithilfe der Pumpe.
- Eine Tagesdosis von 200 mg Vitamin C, in Teildosen verabreicht, sollte nicht überschritten werden.
- Während einer derartigen Kombinationstherapie empfiehlt es sich, die Herzfunktion zu überwachen.

Patienten mit aluminiumbedingter Enzephalopathie

Bei Patienten mit aluminiumbedingter Enzephalopathie können hohe Dosen von Desferal die neurologischen Störungen verstärken (Krämpfe), wahrscheinlich infolge eines akuten Anstiegs von zirkulierendem Aluminium (siehe Abschnitt 4.8). Desferal kann den Beginn einer Dialyse-Enzephalopathie beschleunigen. Es ist berichtet worden, dass die Vorbehandlung mit Clonazepam dieser Verschlechterung des neurologischen Befunds vorbeugt. Die Behandlung der Aluminium-Überladung kann zu niedrigen Kalziumspiegeln und einer Verstärkung eines Hyperparathyreoidismus führen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Desferal sollte nicht in höheren als den empfohlenen Dosen verabreicht werden.

Das Arzneimittel sollte subkutan nicht in einer höheren Konzentration als 95 mg/ml gegeben werden, da dies bei *subkutaner* Applikation das Ausmaß der Lokalreaktionen verstärkt (siehe Abschnitt 6.6).

Wenn das Arzneimittel nur *intramuskulär* gegeben werden kann, kann eine höhere Konzentration erforderlich werden, um die Injektion zu erleichtern.

Bei der empfohlenen Konzentration von 95 mg/ml ist die rekonstituierte Lösung klar und farblos bis leicht gelblich.

Nur klare Lösungen dürfen benutzt werden. Undurchsichtige, trübe oder verfärbte Lösungen dürfen nicht verwendet werden. Die richtige Injektionstechnik ist genau zu beachten. Bei subkutanen Infusionen sollte die Nadel nicht zu dicht unter der Dermis eingeführt werden.

Verfärbung des Urins

Der ausgeschiedene Eisenkomplex kann den Urin rötlich-braun verfärben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Behandlung mit Desferal und Prochlorperazin, einem Phenothiazinderivat, kann zu vorübergehenden Bewusstseinsstörungen führen.

Bei schwerer chronischer Eisenüberladung ist unter kombinierter Therapie mit Desferal und höheren Dosen von Vitamin C (mehr als 500 mg täglich) eine nach Absetzen von Vitamin C reversible Beeinträchtigung der Herzfunktion beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Gleichzeitige Applikation von Gallium 67 und Desferal sollte wegen der Komplexbildung unterbleiben, da durch die rasche Ausscheidung des Komplexes im Urin die Szintigraphie nicht gelingt. Es empfiehlt sich daher, Desferal 48 Stunden vor Durchführung der Szintigraphie abzusetzen.

Anwendung von Desferal zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

Nach Möglichkeit sollte die Aufnahme tierischer Nahrung (insbesondere Innereien) wegen des Gehaltes an Eisen vermieden werden. Weiterhin sollte auf Speisen, die mit Eisen angereichert sind (z. B. Frühstücksmüsli), verzichtet werden. Alkoholische Getränke sind wegen einer möglichen Leberbeteiligung an der Krankheit weitgehend zu meiden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur wenige Daten über die Anwendung von Deferoxamin bei Schwangeren.

Tierexperimentelle Studien an Kaninchen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für Fötus und Mutter ist nicht bekannt.

Desferal darf daher während der Schwangerschaft nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Deferoxamin in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für den Säugling ist nicht auszuschließen. Eine Entscheidung muss getroffen werden, entweder Abzustillen oder

auf die Anwendung von Desferal zu verzichten, unter Berücksichtigung des Vorteils des Stillens für das Kind und des Vorteils der Therapie für die Mutter.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu Auswirkungen von Desferoxamin auf den Menschen vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Desferal kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Einige der als Nebenwirkung gemeldeten Anzeichen und Symptome können auch Manifestationen der Grunderkrankung sein (Eisenüberladung).

Folgende Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien, Erfahrungen nach der Markteinführung und Laborbefunden berichtet

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:

Selten: Mukormykose (siehe Abschnitt 4.4)

Sehr selten: Gastroenteritis, Yersinia-Infektionen (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Sehr selten: Störung der Blutbildung (inkl. Thrombozytopenie, Leukopenie)

Erkrankungen des Immunsystems:

Sehr selten: Anaphylaxie unterschiedlichen Schweregrades bis hin zum anaphylaktischen Schock, Angioödem

Erkrankungen des Nervensystems:

Häufig: Kopfschmerzen

Sehr selten: Neurologische Störungen einschließlich Schwindel, Enzephalopathie*, periphere, sensorische, motorische oder gemischte Neuropathie, Parästhesien

(siehe Abschnitt 4.4)

Nicht bekannt: Krämpfe (dies wurde hauptsächlich für Dialysepatienten mit Aluminium-Überladung berichtet; siehe Abschnitt 4.4)

Augenerkrankungen:

Selten: Sehverlust, Retinopathie, Sehnerv-Neuritis, Katarakt, Nachlassen der Sehschärfe, verschwommenes Sehen, Nachtblindheit, Gesichtsfeldeinschränkung, Chromatopsie (Farbsehstörung), Korneatrübung (außer bei hohen Dosen, siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths:

Gelegentlich: Hochtonschwerhörigkeit und Tinnitus treten nur gelegentlich auf, wenn die Dosierungsempfehlungen nicht überschritten werden und wenn die Dosierung reduziert wird, sofern der Serum-Ferritin-Spiegel fällt (der Quotient aus der mittleren täglichen Desferal-Dosis, dividiert durch das Serum-Ferritin, soll < 0,025 sein).

Gefäßerkrankungen:

Selten: Hypotonie, Tachykardie und Schock** (wenn die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen für die Applikation von Desferal nicht eingehalten werden; siehe Abschnitte 4.2. und 4.4)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

Gelegentlich: Asthma

Sehr selten: akute respiratorische Insuffizienz (ARDS), Zyanose und interstitielle Lungeninfiltrate (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig: Übelkeit

Gelegentlich: Erbrechen, Bauchkrämpfe

Sehr selten: Durchfall

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Häufig: Urtikaria

Sehr selten: Generalisierter Ausschlag

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen:

Sehr häufig: Arthralgie, Myalgie

Gelegentlich: Wachstumsverzögerungen und Veränderungen der Knochen (metaphysäre Dysplasie ***) bei Patienten, die mehr als 60 mg/kg KG erhalten, und besonders bei Kindern innerhalb der ersten 3 Lebensjahre (siehe Abschnitt 4.4). Unterhalb von 40mg/kg/KG ist das Risiko deutlich geringer

Nicht bekannt: Muskelkrämpfe

Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

Nicht bekannt: Akutes Nierenversagen, tubuläre Nierenfunktionsstörung, Anstieg des Serum-Kreatinin-Wertes (siehe Abschnitte 4.4 und 4.9).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr häufig: An der Injektionsstelle Schmerzen, Schwellung, Verhärtung, Erythem, Juckreiz und Schorf/Krusten

Häufig: Fieber

Gelegentlich: An der Injektionsstelle Bläschen, lokale Ödeme.

- * Auslösung oder Exazerbation einer Aluminium- und dialysebedingten Enzephalopathie
- ** wenn die Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung nicht eingehalten werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4.)
- *** in hohen Dosen und bei jungen Kindern (siehe Abschnitt 4.4)

Der ausgeschiedene Eisen-Komplex kann den Urin rötlich-braun verfärben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bei Überdosierung von Desferal oder versehentlicher *intravenöser* Bolusapplikation/schneller *intravenöser* Infusion können Tachykardie, Hypotonie und gastrointestinale Störungen auftreten; über einen akuten, jedoch vorübergehenden Seh- sowie Sprachverlust, Erregung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bradykardie sowie ein akutes Nierenversagen ist berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Bei der Behandlung von Patienten mit akuter Eisenvergiftung oder Thalassämie mit übermäßig hohen intravenösen Dosen von Desferal wurde von einer akuten respiratorischen Insuffizienz (ARDS) berichtet.

Therapie von Intoxikationen

Es gibt kein spezifisches Antidot.

Die Therapie mit Desferal sollte abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

Desferal ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen-Chelatbildner, ATC Code: V03AC01

Wirkmechanismus

Deferoxamin (DFO) bildet Komplexe vorwiegend mit dreiwertigen Eisen- und Aluminiumionen. Die Komplexbildungskonstanten betragen 10^{31} bzw. 10^{25} .

Die Affinität von DFO zu zweiwertigen Ionen wie Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} ist wesentlich geringer (Komplexbildungskonstanten 10^{14} oder kleiner). Die Chelatbildung erfolgt im molaren Verhältnis 1:1, sodass theoretisch 1 g DFO 85 mg dreiwertiges Eisen oder 41 mg Al^{3+} binden kann.

Aufgrund seiner chelatbildenden Eigenschaften vermag DFO freies Eisen, entweder im Plasma oder in Zellen unter Bildung des Komplexes Feroxamin (FO) aufzunehmen. Das im Urin ausgeschiedene FO repräsentiert hauptsächlich das im Plasma chelatgebundene Eisen, während das intrahepatisch chelatgebundene Eisen über den Stuhl ausgeschieden wird. Eine Eisen-Chelatbildung aus Ferritin oder Hämosiderin ist ebenfalls möglich, jedoch bei den klinisch eingesetzten Desferal-Konzentrationen nicht sehr ausgeprägt. DFO entfernt jedoch kein Eisen aus Transferrin, Hämoglobin oder aus anderen häminenthaltenden Substanzen. DFO kann auch im Gewebe gebundenes Aluminium mobilisieren und unter Bildung des Komplexes Aluminoxamin (AlO) chelieren.

Pharmakodynamische Wirkungen

Da beide Komplexe - FO und AlO - vollständig ausgeschieden werden, fördert DFO die Ausscheidung von Eisen und Aluminium in Urin und Fäzes und vermindert so pathologische Eisen- oder Aluminiumablagerungen in den Organen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

DFO wurde als Vergleichssubstanz in einer randomisierten Einjahresstudie verwendet, in der die Anwendung eines weiteren Eisen-Chelatbildners (Deferasirox) bei Patienten mit Beta-Thalassämie oder transfusionsbedingter Eisenüberladung untersucht wurde. Insgesamt wurden 290 Patienten mit DFO bei Startdosen zwischen 20 und 60 mg/kg KG s.c. an 5 Tagen pro Woche behandelt. Die Studie zeigte einen dosisabhängigen Effekt von DFO auf das Serumferritin, die Eisenkonzentration in der Leber und die Rate der Eisenausscheidung.

DFO wurde auch in einer weiteren offenen, randomisierten Einjahresstudie verwendet, in der die Anwendung von Deferasirox bei Patienten mit Sichelzellanämie und transfusionsbedingter Eisenüberladung untersucht wurde. Insgesamt wurden 63 Patienten mit DFO bei Startdosen zwischen 20 und 60 mg/kg KG s.c. an 5 Tagen pro Woche behandelt. Am Ende der Studie betrug die Veränderung der Eisenkonzentration in der Leber -0,7 mg Fe/g Trockengewicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

DFO wird nach intramuskulärer Bolus-Injektion oder langsamer, subkutaner Infusion rasch resorbiert. Aus dem Gastrointestinaltrakt wird es hingegen bei intakter Schleimhaut nur schlecht resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist geringer als 2 % nach oraler

Verabreichung von 1 g Desferal.

DFO wird während der Peritonealdialyse resorbiert, wenn es zur Dialyseflüssigkeit zugegeben wird.

Verteilung

Bei gesunden Probanden wurden 30 Minuten nach der intramuskulären Injektion von 10 mg/kg KG DFO Plasmaspitzenkonzentrationen von 15,5 Mikromol/l (8,7 Mikrogramm/ml) gemessen. Eine Stunde nach der Injektion betrug die maximale Plasmakonzentration von Ferrioxamin (FO) 3,7 Mikromol/l (2,3 Mikrogramm/ml). Nach intravenöser Verabreichung von 2 g (ca. 29 mg/kg KG) DFO bei gesunden Probanden über 2 Stunden wurde eine Gleichgewichtskonzentration von 30,5 Mikromol/l DFO erreicht. Die Verteilungshalbwertszeit beträgt 0,4 Stunden. Weniger als 10 % DFO werden *in vitro* an Serumproteine gebunden.

Biotransformation

Aus dem Urin von Patienten mit Eisenüberladung wurden vier Metabolite von DFO identifiziert. Folgende Biotransformationsreaktionen mit DFO wurden festgestellt: Transaminierung und Oxidation zu einem sauren Metaboliten, Beta-Oxidation ebenfalls zu einem sauren Metaboliten, Decarboxylierung und N-Hydroxylierung zu neutralen Metaboliten.

Elimination

DFO wie auch FO werden bei gesunden Probanden *nach intramuskulärer Injektion* biphasisch eliminiert. In der ersten, schnellen Phase beträgt die Halbwertszeit von DFO 1 Stunde und von FO 2,4 Stunden. In der zweiten, langsamen Phase liegt die Halbwertszeit beider Substanzen bei 6 Stunden. 22 % der injizierten Dosis erscheinen 6 Stunden nach der Injektion im Urin als DFO und 1 % als FO.

Merkmale beim Patienten

Bei **Patienten mit Hämochromatose** wurden 1 Stunde nach intramuskulärer Injektion von 10 mg/kg KG DFO maximale Plasmaspiegel von 7,0 Mikromol/l (3,9 Mikrogramm/ml) DFO und von 15,7 Mikromol/l (9,6 Mikrogramm/ml) FO gemessen. Diese Patienten schieden DFO und FO mit einer Halbwertszeit von 5,6 bzw. 4,6 Stunden aus. 6 Stunden nach der Injektion waren 17 % der Dosis als DFO und 12 % als FO mit dem Urin ausgeschieden worden.

Bei **Patienten mit Thalassämie** führt die kontinuierliche intravenöse DFO-Infusion von 50 mg/kg KG/24h DFO in Plasma-DFO-Spiegeln von 7,4 Mikromol/l (4,1 Mikrogramm/ml) Die Elimination von DFO aus dem Plasma verläuft mit einer biphasischen Halbwertszeit von 0,28 Stunden und einer scheinbaren terminalen Halbwertszeit von 3,0 Stunden. Die gesamte Plasma-Clearance beträgt 0,5 l/h/kg, das Verteilungsvolumen beträgt 1,35 l/kg. Der eisenbindende Metabolit macht 54 % der AUC von DFO aus. Die scheinbare monoexponentielle Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten betrug 1,3 Stunden.

Bei **Dialysepatienten** mit Niereninsuffizienz, denen 40 mg/kg KG DFO innerhalb 1 Stunde i.v. infundiert wurde, betrug die Plasmakonzentration am Ende der Infusion 152 Mikromol/l (85,2 Mikrogramm/ml), wenn die Infusion zwischen den Dialysen erfolgte. Die Plasmakonzentrationen von DFO waren zwischen 13 % und 27 % niedriger, wenn die Infusion während der Dialyse erfolgte. Bei allen Patienten lagen die Plasmakonzentrationen von FO bei ca. 7,0 Mikromol/l (4,3 Mikrogramm/ml) und von AIO bei 2-3 Mikromol/l (1,2-1,8 Mikrogramm/ml). Nach der Infusion fiel die Plasmakonzentration von DFO rasch ab, mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten. Ein kleiner Teil der Dosis wurde mit einer längeren Halbwertszeit von 14 Stunden eliminiert. Die Plasmakonzentrationen von AIO nahmen bis zu

24 Stunden nach der Infusion kontinuierlich zu und erreichten Werte von ca. 7 Mikromol/l (4 Mikrogramm/ml). Nach der Dialyse fielen die Plasmakonzentrationen von AIO auf 2,2 Mikromol/l (1,3 Mikrogramm/ml) ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die subkutane Verabreichung hoher DFO-Dosen an Ratten, Hunden und Katzen über einige Wochen führte zu Linsentrübungen und Katarakt-Bildungen.

Für DFO ergaben sich keine Hinweise für einen gentoxischen oder mutagenen Effekt in vitro (Ames-Test) und in vivo (Mikronucleustest in Ratten). Langzeit-Karzinogenitätstests wurden nicht durchgeführt. DFO war in Ratten und Mäusen nicht teratogen.

Bei Kaninchen-Feten, die in utero Dosen ausgesetzt waren, die für das Muttertier toxisch waren, wurden einige Missbildungen des Achsenskeletts gefunden. Obwohl es sich hier erst um vorläufige Ergebnisse handelt, kann unter diesen experimentellen Bedingungen ein teratogener Effekt von DFO auf Kaninchen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

-Desferal darf nicht zusammen mit Heparin-Injektionslösung angewendet werden (darf nicht gemischt oder durch die gleiche intravenöse Leitung infundiert werden).

-Zur Auflösung des Wirkstoff-Pulvers darf keine 0,9 %ige Kochsalzlösung verwendet werden

-Dagegen kann die mit Wasser für Injektionszwecke rekonstituierte Lösung mit 0,9 %iger Natriumchloridlösung weiter verdünnt werden.

-Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

Jede Durchstechflasche nur zur einmaligen Entnahme. Die Lösung sollte unmittelbar nach der Rekonstitution verwendet werden (Beginn der Behandlung innerhalb von 3 Stunden). Die gebrauchsfertige Lösung sollte, sofern eine sofortige Anwendung nicht möglich ist, bei 2 – 8°C bis maximal 24 Stunden aufbewahrt werden. Wenn die Rekonstitution unter validierten aseptischen Bedingungen durchgeführt wird, kann die Lösung bis maximal 24 Stunden vor der Verabreichung bei Raumtemperatur gelagert werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I) von 7,5 ml Volumen mit Bromobutylgummistopfen.

Packungsgrößen: 10 Durchstechflaschen mit Pulver

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise für die Handhabung:

Desferal sollte nicht in höheren Dosierungen als den empfohlenen verabreicht werden. Bei subkutaner Gabe sollte das Arzneimittel nicht in höheren Konzentrationen als 95 mg/ml gegeben werden, da dies das Risiko für lokale Reaktionen durch subkutane Gabe erhöhen könnte. Wenn eine intramuskuläre Verabreichung die einzige Möglichkeit darstellt, können für die Injektion höhere Konzentrationen erforderlich sein.

Zur parenteralen Verabreichung wird eine 10 %ige Lösung mit Wasser für Injektionszwecke hergestellt, außer für die i.m. Injektion, wo höhere Konzentrationen notwendig sind. 5 ml Wasser für Injektionszwecke werden in die Durchstechflasche mit 500 mg Desferal eingebracht. Dann wird die Durchstechflasche gut geschüttelt.

Herstellung für die subkutane und intravenöse Gabe

Rekonstituieren Sie Desferal mit sterilem Wasser für Injektionszwecke			
	Menge an sterilem Wasser für Injektionszwecke zur Rekonstitution	Gesamter Gehalt an Arzneimittel nach Rekonstitution	Endkonzentration nach Rekonstitution
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

Herstellung für die intramuskuläre Gabe

Rekonstituieren Sie Desferal mit sterilem Wasser für Injektionszwecke			
	Menge an sterilem Wasser für Injektionszwecke zur Rekonstitution	Gesamter Gehalt an Arzneimittel nach Rekonstitution	Endkonzentration nach Rekonstitution
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml

Bei der empfohlenen Konzentration (95 mg/ml) ist die rekonstituierte Lösung klar und farblos bzw. leicht gelb gefärbt. Es dürfen nur klare Lösungen verwendet werden. Opake oder trübe Lösungen müssen verworfen werden.

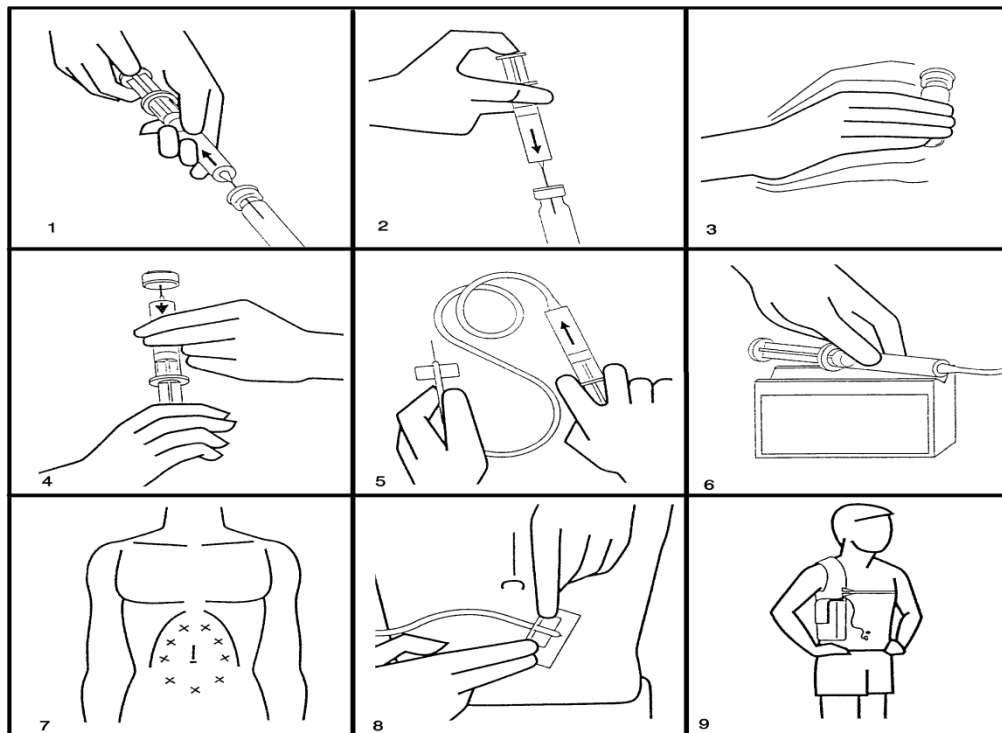
Bei der Injektion ist sorgfältig vorzugehen. Bei subkutaner Verabreichung sollte die Nadel nicht zu nah an der Dermis plaziert werden. Die 10 %ige Lösung kann mit den üblichen Infusionslösungen (Natriumchlorid 0,9 %, Glukose 5 %, Ringer-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung, Peritoneal-Dialyse-Lösungen) verdünnt werden.

Für den Desferal-Test und die Behandlung einer chronischen Aluminiumüberladung sind die 5 ml einer Durchstechflasche eine geeignete Dosis (5 mg/kg KG) für einen 100 kg schweren Patienten. Je nach Körpergewicht des Patienten wird die entsprechende Menge der Lösung aus der Durchstechflasche aufgezogen und 150 ml einer 0,9 %igen Kochsalzlösung beigelegt.

Eine Lösung von Desferal kann auch der Dialyseflüssigkeit hinzugefügt werden und bei Patienten mit chronisch ambulanter Peritonealdialyse (CAPD) oder zyklisch chronischer Peritonealdialyse (CCPD) intraperitoneal angewendet werden.

Die Anwendung von Desferal bei chronischer Eisenüberladung mittels einer tragbaren Infusionspumpe wird in der Folge erläutert:

1. Das Wasser zur Injektion in eine Spritze aufziehen.
2. Den Gummistopfen der Durchstechflasche mit Desferal mit Alkohol reinigen. Danach den Inhalt der Spritze in die Durchstechflasche spritzen.
3. Die Durchstechflasche kräftig schütteln, damit sich der Wirkstoff löst.
4. Die Wirkstofflösung in die Spritze aufziehen.
5. Verbinden Sie ein Ende des Verlängerungsschlauches mit der Spritze, das andere mit der Butterfly-Nadel. Dann drücken Sie soviel Lösung aus der Spritze in den leeren Schlauch, dass er gefüllt ist.
6. Bringen Sie die Spritze an der Infusionspumpe an.
7. Für die Infusion wird die Butterfly-Nadel unter die Haut an einer Stelle am Bauch, am Arm oder am Oberschenkel eingestochen. Es ist wichtig, die betreffende Hautstelle vor dem Einstechen der Nadel gründlich mit Alkohol zu reinigen. Die Nadel ist bis zu den Flügeln fest in eine Hautfalte, die Sie mit der anderen Hand bilden, einzustechen. Die Nadelspitze sollte sich unter der Haut frei hin und her bewegen lassen. Ist das nicht der Fall, dann ist die Nadelspitze zu dicht an der Haut. Versuchen Sie es in diesem Fall an einer anderen Hautstelle, die Sie zuvor gründlich mit Alkohol gereinigt haben.
8. Anschließend fixieren Sie die Nadel mit einem Klebestreifen.
9. Gewöhnlich wird die Pumpe an einem Schulterriemen oder Gurt am Körper getragen. Für viele Patienten ist es am bequemsten, wenn sie die Pumpe über Nacht tragen.



Besondere Entsorgungsmaßnahmen

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

12656

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. September 1964

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Mai 2015

10. STAND DER INFORMATION

12/2018

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig