

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Desferal, poeder voor oplossing voor injectie of infusie 500 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

De werkzame stof is deferoxaminemesilaat.
Eén flacon bevat 500 mg deferoxaminemesilaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie of infusie.
Wit tot praktisch wit gevriesdroogd poeder in helder, kleurloos glazen flacon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van ijzerstapelingsziekte en van acute ijzervergiftiging

- Behandeling van ijzerstapelingsziekte, bijvoorbeeld:
 - Transfusie hemosiderose (zoals bij gevallen van thalassemie major en andere ernstige hemoglobinopathiën, congenitale en primair verworven sideroachrestische anemie, *pure red blood cell aplasia* (PRCA), aplastische anemie en ernstige hemolytische anemie).
 - Idiopathische (primaire) pulmonale hemosiderose bij patiënten bij wie behandeling met aderlatingen niet mogelijk is vanwege bijkomende aandoeningen (bijv. ernstige anemie, hartziekten, hypoproteïnemie).
- IJzerstapelingsziekte in associatie met porphyria cutanea tarda, waarbij aderlatingen niet mogelijk zijn.
- Behandeling van acute ijzervergiftiging.

Behandeling van aluminiumintoxicatie

Behandeling van chronische aluminiumintoxicatie bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie die chronische hemodialyse ondergaan, met:

- aluminiumgerelateerde botziekten,
- dialyse-encefalopathie,
- aluminiumgerelateerde anemie.

Diagnostisch

Diagnose van ijzer- of aluminiumstapelingsziekte.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van chronische ijzerstapelingsziekte

De dosis deferoxamine is afhankelijk van de ernst van de ijzerstapelingsziekte. De 24-uurs uitscheiding van ijzer in de urine dient regelmatig bepaald te worden en de dosis dient overeenkomstig gereduceerd te worden.

Welke toedieningswijze ook gekozen wordt, moet steeds een individuele onderhoudsdosis worden vastgesteld, die afhangt van de uitscheidingsnelheid van ijzer door de patiënt.

De behandeling met deferoxamine dient over het algemeen minstens enige maanden te worden voortgezet. Het hoofddoel van de chelatietherapie in geval van ijzerstapelingsziekte bij jonge patiënten is een

evenwicht in de opname en uitscheiding van ijzer te bewerkstelligen en een hemosiderose te voorkomen.

Bij oudere patiënten is daarentegen een negatieve ijzerbalans het doel van de behandeling om de verhoogde ijzervoorraad langzaam te reduceren en daarmee het toxische effect van ijzer te vermijden.

Dosering

De behandeling met Desferal dient te beginnen na de eerste 10 tot 20 bloedtransfusies of wanneer er klinische aanwijzingen voor ijzerstapeling zijn (bijv. serumferritine > 1000 ng/ml).

De dosering voor volwassenen ligt gewoonlijk tussen 20 en 60 mg/kg. De dosering dient aangepast te worden op geleide van de ferritinespiegel, waarbij gestreefd dient te worden naar ferritinespiegels tussen de 1000 en 2000 ng/ml. Als richtlijn kan gehanteerd worden, dat patiënten met een ferritinespiegel tussen de 1000 en 2000 ng/ml, 150 tot 200 mg/kg/week nodig hebben, verdeeld over 5 tot 7 doses. Bij een ferritinespiegel tussen de 2000 en 3000 ng/ml is circa 250 mg/kg/week, verdeeld over 5 tot 7 doses, gebruikelijk. Patiënten met een hogere ferritinespiegel kunnen tot 55 mg/kg/dag nodig hebben. Het is echter af te raden om regelmatig meer dan 50 mg/kg/dag aan volwassenen toe te dienen, tenzij intensieve behandeling noodzakelijk is.

Wanneer de ferritinespiegel onder 1000 ng/ml daalt, wordt het risico op toxiciteit van deferoxamine groter. Het is belangrijk deze patiënten zorgvuldig te controleren en er dient overwogen te worden de wekelijkse dosering te verlagen.

Optioneel kan de dosering aangepast worden op basis van de ferritinespiegel om de therapeutische verhouding (de gemiddelde dagelijkse dosering (mg/kg) Desferal gedeeld door de ferritinespiegel (ng/ml)) beneden de 0,025 te houden. De therapeutische verhouding is een waardevol hulpmiddel om de patiënt te beschermen tegen bovenmatige chelatie maar het is geen vervanging voor nauwkeurige klinische controle.

Een minder betrouwbare methode is het aanpassen van de dosering op geleide van de uitscheiding van ijzer in de urine per 24 uur. Bij deze methode kan deze parameter aanvankelijk dagelijks gemeten worden en het effect van toenemende doses deferoxamine vastgesteld worden. Zodra de juiste dosis is vastgesteld, kan de ijzeruitscheiding met tussenpozen van enkele weken worden bepaald.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen is de maximale dosering 40 mg/kg/dag. Na de puberteit, wanneer de patiënt zijn volwassen lichaamsgewicht bereikt heeft, kan de dosering voor volwassenen gegeven worden (zie rubriek 4.4).

Oudere patiënten

Klinische onderzoeken met Desferal omvatten niet voldoende personen in de leeftijd van 65 jaar en ouder om te bepalen of zij anders reageren vergeleken met jongere personen. Over het algemeen dient de dosering bij oudere patiënten met voorzichtigheid te worden gekozen, gewoonlijk startend met de laagste dosering van het doseringsbereik, gezien de hogere frequentie van afgenomen lever-, nier- of hartfunctie en van bijkomende aandoeningen en behandeling met andere geneesmiddelen (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Wijze van toediening

Langzame *subcutane infusie* met behulp van een draagbaar, lichtgewicht infusiepompje gedurende 8 tot 12 uren wordt beschouwd als effectief en als bijzonder geschikt voor ambulante patiënten. Een toediening gedurende 24 uur is ook mogelijk. Desferal moet 5 tot 7 maal per week d.m.v. deze pomp toegediend worden. Desferal is niet geschikt voor subcutane bolusinjecties.

Intraveneuze infusie tijdens bloedtransfusie

De beschikbaarheid van een intraveneuze lijn gedurende bloedtransfusies maakt het mogelijk om Desferal intraveneus toe te dienen, bijvoorbeeld bij patiënten die subcutane infusies weigeren en/of subcutane infusies niet verdragen. De Desferal oplossing dient niet direct in de bloedzak maar via de bloedlijn ingespoten te worden via een “Y” connector die zich vlak bij de injectieplaats bevindt. De pomp van de patiënt dient gebruikt te worden zoals gewoonlijk voor het toedienen van Desferal. Het klinische voordeel van deze wijze van toediening is beperkt omdat de hoeveelheid geneesmiddel die toegediend kan worden via intraveneuze infusie gedurende bloedtransfusie beperkt is. Patiënt en verpleging dienen gewaarschuwd te worden de infusie niet te versnellen omdat een intraveneuze bolus met Desferal kan leiden tot een circulatoire collaps (zie rubriek 4.4).

Continue intraveneuze infusie

Geïmplanteerde intraveneuze systemen kunnen gebruikt worden wanneer intensieve chelatie wordt uitgevoerd. Continue intraveneuze infusie is geïndiceerd bij:

- patiënten die continue subcutane infusie niet verdragen;
- patiënten met cardiale problemen secundair aan de ijzerstapeling;
- patiënten met beginnende cardiomyopathie, gebleken uit een MUGA-scan;
- patiënten met een ferritinespiegel boven de 2500 ng/ml en een zwangerschapswens;
- patiënten met een ferritinespiegel boven de 2500 ng/ml die wachten op een beenmergtransplantatie.

Wanneer de lijn gespoeld wordt, is voorzichtigheid geboden om plotselinge infusie van in dode ruimtes van de lijn achtergebleven Desferal te voorkomen, waardoor circulatoire collaps kan optreden (zie rubriek 4.4).

Intramusculaire toediening

Omdat subcutane infusie effectiever is dan intramusculaire toediening, wordt Desferal alleen intramusculair toegediend als subcutane infusie niet mogelijk is.

Gelijktijdig gebruik van vitamine C

Patiënten met een ijzerstapelingsziekte ontwikkelen gewoonlijk een gebrek aan vitamine C, waarschijnlijk omdat ijzer dit vitamine oxideert. Voor gelijktijdig gebruik van deferoxamine en vitamine C zie rubriek 4.5.

Behandeling van acute ijzervergiftiging

Desferal wordt in de volgende gevallen toegepast als aanvulling op de bij de behandeling van acute ijzervergiftiging gebruikelijke standaardmaatregelen:

- alle patiënten, waarbij een buikoverzichtsfoto meerdere voor straling ondoordringbare elementen vertoont (de meerderheid van deze patiënten zal symptomatische ijzervergiftiging ontwikkelen),
- alle patiënten, met of zonder symptomen, waarbij het serumijzergehalte hoger is dan 500 microgram/dl (= 89,5 mmol/l), ongeacht de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC),
- symptomatische patiënten, waarbij het serumijzergehalte hoger is dan 300 microgram/dl (= 53,7 mmol/l) ongeacht de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC),
- alle patiënten met lethargie, klinisch relevante buikpijn, hypovolemie en/of acidose,
- alle patiënten met persisterende symptomen (bijv. aanhoudende misselijkheid, braken en/of diarree).

De continue intraveneuze toedieningswijze wordt aanbevolen, waarbij de maximale intraveneuze toedieningssnelheid 15 mg/kg per uur bedraagt en behoort te worden gereduceerd zodra de situatie dit toelaat, gewoonlijk na 4 tot 6 uur, zodat de totale intraveneuze dosis de aanbevolen dosis van 80 mg/kg per 24 uur niet overschrijdt.

De therapie dient te worden voortgezet totdat aan alle drie de volgende criteria is voldaan:

- normaal (of verlaagd) serumijzergehalte,

- afwezigheid van symptomen en verschijnselen passend bij systemische ijzervergiftiging (bijvoorbeeld: acidose, in ernst toenemende hepatotoxiciteit), waaronder terugkeer van de normale urinekleur, indien deze voor aanvang van de therapie afwijkend was,
- normale buikoverzichtsfoto.

Omdat het ferrioxaminecomplex renaal geklaard wordt, hangt de werkzaamheid van de behandeling af van de urine-uitscheiding. Bij het optreden van oligurie of anurie kan daardoor een peritoneale dialyse, hemodialyse of hemofiltratie nodig zijn voor de verwijdering van dit ijzercomplex.

Behandeling van chronische aluminiumstapeling bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie

De ijzer- en aluminiumcomplexen zijn dialyseerbaar. Bij patiënten met nierinsufficiëntie zal de eliminatie van deze complexen door dialyse worden bevorderd.

Patiënten met bewezen symptomen of orgaanfunctiestoornissen, veroorzaakt door een aluminiumstapeling, kunnen behandeld worden met deferoxamine. Zelfs bij asymptomatische patiënten kan een behandeling met deferoxamine overwogen worden, indien voortdurend serumaluminiumspiegels van meer dan 60 ng/ml gevonden worden en er een positieve Desferal infusietest bestaat (zie hieronder), in het bijzonder wanneer biopsie van het bot op een aluminiumgerelateerde botaanomringing wijst.

Dosering

Eenmaal per week 5 mg/kg Desferal (zie rubriek 6.6).

Wijze van toediening

Hemodialyse

Bij patiënten bij wie na toediening van 5 mg/kg Desferal (Desferal-test) het serumaluminiumgehalte lager dan 300 ng/ml is, dient Desferal gegeven te worden als een langzame intraveneuze infusie, gedurende de laatste 60 minuten van een dialysesessie. Bij patiënten bij wie na de Desferal-test het serumaluminiumgehalte hoger dan 300 ng/ml is, dient Desferal 5 uur voor het begin van een dialysesessie gegeven te worden als een langzame intraveneuze infusie gedurende 60 minuten. Laatstgenoemd doseringsschema geldt ook voor patiënten die neurologische en/of oftalmologische symptomen hebben die passen bij aluminiumintoxicatie, ongeacht het serumaluminiumgehalte. Behandeling kan worden gestaakt, indien het serumaluminiumgehalte voor toediening van Desferal bij herhaling lager dan 60 ng/ml is en de stijging van het serumaluminiumgehalte tijdens de behandeling met Desferal minder dan 50 ng/ml bedraagt.

CAPD en CCPD

Bij patiënten met continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) of continue cyclische peritoneale dialyse (CCPD), dient deferoxamine voorafgaande aan de laatste verwisseling van de dag te worden toegediend. Bij deze patiënten wordt de intraperitoneale methode aangeraden. Deferoxamine kan echter ook intramusculair of als langzaam intraveneus of subcutaan infuus worden toegediend.

Desferal-test

Deze test berust op het principe dat het bij gezonde personen niet mogelijk is de uitscheiding van ijzer en aluminium te laten toenemen tot boven een bepaalde grenswaarde.

1. Desferal-test voor ijzerstapeling bij patiënten met een normale nierfunctie

Bij patiënten met een normale nierfunctie spuit men 500 mg Desferal intramusculair in, verzamelt men daarna de urine van de daaropvolgende 6 uren en bepaalt men het ijzergehalte. Indien de hoeveelheid ijzer in de urine van 6 uren tussen 1 tot 1,5 mg (18 tot 27 micromol) ligt, bestaat verdenking op pathologische ijzerstapeling. Hoeveelheden boven 1,5 mg (27 micromol) zijn zonder meer pathologisch. Soms wordt de dosering per mg/kg lichaamsgewicht berekend. In Nederland wordt de Desferal-test volgens Ploem het meest gebruikt (Ploem et al., Br.J.Haematol 1966; 12: 396-408), waarbij 1000 mg Desferal intramusculair wordt gespoten, waarna de ijzerexcretie gemeten wordt in de urine die gedurende 24 uur verzameld wordt. Pathologisch is dan een ijzerexcretie van 20 micromol per 24 uur boven de basale ijzerexcretie

(die dus ook gedurende 24 uur gemeten moet worden). De bovengenoemde Desferal-testen leveren alleen betrouwbare resultaten op indien de nierfunctie normaal is.

2. *Desferal-infusietest voor aluminiumstapeling bij patiënten met terminale nierfunctiestoornissen*
Een Desferal infusietest wordt aangeraden bij patiënten met serumaluminiumspiegels boven 60 ng/ml in samenhang met ferritinespiegels boven 100 ng/ml.

Kort voor aanvang van de hemodialyse, dient een bloedmonster te worden afgenomen om de uitgangswaarde van de serumaluminiumspiegel te bepalen.

Gedurende de laatste 60 minuten van de hemodialyse moet er een dosis van 5 mg/kg (zie rubriek 6.6) als een langzame intraveneuze infusie worden toegediend.

Bij aanvang van de volgende hemodialyse (d.w.z. 44 uur na de vorige Desferal-infusie) moet er een tweede bloedmonster afgenomen worden om opnieuw de serumaluminiumspiegel te bepalen.

Een Desferal-test wordt positief bevonden als de toename van de serumaluminiumspiegel boven de uitgangswaarde meer dan 150 ng/ml bedraagt. Een negatieve test sluit echter de diagnose van aluminiumstapeling niet automatisch uit.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, behalve in gevallen waarbij desensibilisatie behandeling mogelijk maakt.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Snelle intraveneuze infusie

Een snelle intraveneuze toediening kan leiden tot een collaps, met verschijnselen zoals “flushing”, tachycardie, urticaria en shock.

Visusstoornis en stoornis van het gehoor

Hoge doses deferoxamine kunnen leiden tot visusstoornissen of stoornissen van het gehoor (zie rubriek 4.8), vooral bij patiënten met een lage ferritinespiegel. Patiënten met nierfalen, die geregeld dialyse ondergaan en lage ferritinespiegels hebben, zijn in het bijzonder gevoelig voor bijwerkingen: visusstoornissen zijn al na een enkele dosis deferoxamine gemeld. Bij behandeling met lagere doses neemt het risico op bijwerkingen af. Wanneer er zich visusstoornissen of stoornissen in het gehoor voordoen, moet de behandeling met Desferal onmiddellijk gestopt worden. De door deferoxamine veroorzaakte veranderingen zijn doorgaans reversibel indien in een vroeg stadium vastgesteld. De behandeling met deferoxamine kan in een later stadium met een lagere dosis hervat worden, waarbij de audiovisuele functies nauwlettend moeten worden gecontroleerd.

Gespecialiseerde oogheelkundige en audiologische onderzoeken zijn aanbevolen vóór de start van de behandeling met Desferal en vervolgens met regelmatige tussenpozen (elke 3 maanden), in het bijzonder wanneer de ferritinespiegels laag zijn. Bij patiënten met thalassemie kan het risico op audiometrische afwijkingen gereduceerd worden door de verhouding tussen de gemiddelde dagelijkse dosis (mg/kg) van Desferal en de ferritinespiegel (ng/ml) lager dan 0,025 te houden.

Nierfunctiestoornis

Omdat circa de helft van het metaalcomplex in de urine uitgescheiden wordt bij patiënten met ijzerstapeling met een normale nierfunctie, is voorzichtigheid geboden bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.

De ijzer- en aluminiumcomplexen van deferoxamine zijn dialyseerbaar; door dialyse zal de uitscheiding ervan bij patiënten met nierinsufficiëntie worden verhoogd.

Geïsoleerde gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Het controleren van patiënten op veranderingen in de nierfunctie (bijv. verhoogd serumcreatinine) moet worden overwogen.

Pediatrische patiënten: groeivertraging

Bij kinderen die behandeld worden met deferoxamine moeten lengte en gewicht elke 3 maanden gemeten worden. Het gebruik van deferoxamine kan leiden tot groeivertraging, met name in het geval van lage ferritinespiegels (< 1000 ng/ml), hoge doses deferoxamine en/of een leeftijd jonger dan 3 jaar

bij aanvang van de behandeling. Groeivertraging geassocieerd met hoge doses deferoxamine moet niet verward worden met groeivertraging door ijzerstapeling. Groeivertraging geassocieerd met deferoxamine komt zelden voor wanneer de dosis lager dan 40 mg/kg wordt gehouden. Indien groeivertraging optreedt bij hogere doses, kan dosisreductie resulteren in hervatten van groei, maar de te verwachten lichaamslengte zal niet worden bereikt.

Acute respiratory distress syndrome

Het optreden van *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) is gemeld na behandeling met excessief hoge intraveneuze doses deferoxamine bij volwassenen met een acute ijzervergiftiging en bij patiënten met thalassemie. De aanbevolen dagelijkse dosis mag daarom niet overschreden worden.

Infecties

Er is beschreven dat de gevoeligheid voor infecties, bijvoorbeeld met *Yersinia enterocolitica* en *Yersinia pseudotuberculosis*, door deferoxamine bevorderd wordt bij patiënten met ijzerstapeling. Indien bij met deferoxamine behandelde patiënten koorts samen met acute enteritis/enterocolitis, diffuse buikpijn of faryngitis optreedt, moet de therapie met deferoxamine tijdelijk worden gestaakt en bacteriologisch onderzoek verricht worden op basis waarvan onmiddellijk met antibiotische behandeling begonnen moet worden. Na genezing van de infectie kan de behandeling met deferoxamine worden voortgezet.

Bij patiënten die behandeld worden met deferoxamine voor aluminium- en/of ijzerstapeling, zijn zeldzame gevallen bekend van mucormycose, waarvan sommige met een fatale afloop.

Wanneer er een van de verdachte tekenen of symptomen van deze aandoening optreedt, moet onmiddellijk met de deferoxaminebehandeling gestopt worden en eventueel met verder onderzoek en behandeling begonnen worden.

Mucormycose kan ook voorkomen bij patiënten die niet behandeld worden met deferoxamine, hetgeen erop wijst dat andere factoren, zoals dialyse, diabetes mellitus, verstoringen in zuur-base balans, hematologische maligniteiten, immunosuppressiva of een verminderde afweer een rol kunnen spelen bij de ontwikkeling van deze aandoening.

Hartfunctiestoornis

Bij patiënten met ernstige chronische ijzerstapeling, die gelijktijdig behandeld werden met deferoxamine en hoge doses vitamine C (meer dan 500 mg per dag), is verminderde hartfunctie geconstateerd (zie rubriek 4.5).

Patiënten behandeld voor chronische aluminiumstapeling

Bij patiënten met aluminiumgerelateerde encefalopathie kunnen hoge doses deferoxamine een exacerbatie van neurologische afwijkingen (convulsie) veroorzaken (zie rubriek 4.8). Waarschijnlijk wordt dit veroorzaakt door een plotselinge stijging van circulerend aluminium. Deferoxamine kan het begin van dialyseudementie uitlokken. Van een voorbehandeling met clonazepam is gemeld, dat deze de neurologische verslechtering voorkomt. De behandeling van aluminiumstapeling kan ook leiden tot hypocalciëmie en verergering van hyperparathyreoïdie.

Verkleuren urine

Het deferoxamine-ijzercomplex kan de urine roodbruin verkleuren.

Voorzorgsmaatregelen in verband met het gebruik

Deferoxamine dient niet te worden gebruikt in hogere dan de aanbevolen doseringen. Het geneesmiddel dient niet te worden gegeven in oplossing met een concentratie hoger dan 95 mg/ml wanneer subcutaan gegeven, omdat dit het risico op lokale reacties bij subcutane toediening verhoogt (zie rubriek 6.6). Wanneer alleen gebruik gemaakt kan worden van een intramusculaire toediening kan het noodzakelijk zijn hogere concentraties te gebruiken om de injectie mogelijk te maken (zie rubriek 6.6).

Bij de aanbevolen concentratie van 95 mg/ml is de gereconstitueerde oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel. Uitsluitend heldere oplossingen dienen te worden gebruikt. Ondoorschijnende of troebele oplossingen moeten worden weggegooid. Gepaste zorgvuldigheid is benodigd bij de injectietechniek.

Bij subcutane infusie mag de naald niet te dicht onder de huid worden geplaatst.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Patiënten met een ijzerstapelingsziekte krijgen gewoonlijk een gebrek aan vitamine C, waarschijnlijk omdat ijzer dit vitamine oxideert. Vitamine C in doseringen tot 200 mg per dag in verdeelde doses kan worden gegeven als een adjuvans bij de chelatietherapie. De behandeling dient een maand na de aanvang van de regelmatige behandeling met deferoxamine te worden begonnen (zie rubriek 4.4). Vitamine C verhoogt de beschikbaarheid van ijzer voor chelatie. In het algemeen volstaat 50 mg bij kinderen jonger dan 10 jaar en 100 mg bij oudere kinderen. Hogere doses vitamine C brengen geen extra stijging van de uitscheiding van het ijzercomplex teweeg.

Bij patiënten met ernstige chronische ijzerstapelingsziekte die gelijktijdig behandeld werden met deferoxamine en hoge doses vitamine C (meer dan 500 mg per dag), is verminderde hartfunctie geconstateerd. De verminderde hartfunctie bleek reversibel indien de toediening van vitamine C werd gestaakt. De volgende voorzorgsmaatregelen moeten in acht genomen worden wanneer deferoxamine en vitamine C gelijktijdig worden gebruikt:

- Geef geen vitamine C-suppletie bij patiënten met hartfalen.
- Begin de behandeling met vitamine C uitsluitend na een maand behandeling met deferoxamine.
- Geef alleen vitamine C als de patiënt regelmatig deferoxamine krijgt toegediend, liefst zo snel mogelijk na het instellen van de pomp.
- Overschrijd de dagelijkse dosis vitamine C (200 mg in verdeelde doses) niet.
- Controleer de hartfunctie bij een gecombineerde behandeling van deferoxamine met vitamine C.

Gelijktijdige behandeling met deferoxamine en prochloorperazine (een fenothiazinederivaat) kan tot een voorbijgaande bewustzijnsstoornis leiden.

Gallium-67-scanresultaten kunnen door snelle excretie via de urine van aan deferoxamine gebonden Gallium-67 een vertekend beeld geven. Geadviseerd wordt om 48 uur voor de scintigrafie de behandeling met deferoxamine te beëindigen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van deferoxamine bij zwangere patiënten. In dierstudies is reproductietoxiciteit/teratogeniteit geconstateerd (zie rubriek 5.3). Het risico voor de foetus/moeder is onbekend. Gebruik van Desferal tijdens de zwangerschap dient alleen plaats te vinden indien het verwachte voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of deferoxamine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien deferoxamine nagenoeg niet wordt geabsorbeerd na orale inname, zijn nadelige effecten voor de zuigeling onwaarschijnlijk. De voordelen van het geven van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen mogelijk nadelige effecten voor de zuigeling. Indien borstvoeding wordt gehandhaafd, moet de zuigeling voor de zekerheid worden gemonitord op tekenen van ijzerdeficiëntie.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die last hebben van duizeligheid of andere stoornissen van het centraal zenuwstelsel, visusstoornissen of gehoorstoornissen, dienen geen voertuigen te besturen of machines te bedienen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen (Tabel 1) zijn opgesomd volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen. Binnen elke systeem/orgaanklasse zijn de bijwerkingen onderverdeeld naar frequentie van voorkomen, met de meest voorkomende bijwerking eerst. Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst. Daarbij wordt voor elke bijwerking de bijbehorende frequentiegroep gegeven volgens de volgende afspraak (CIOMS III): zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) inclusief incidentele meldingen, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Opgemerkt dient te worden dat sommige als bijwerking gerapporteerde tekenen en symptomen ook uitingen kunnen zijn van de onderliggende aandoening (ijzer- en/of aluminiumstapeling).

Tabel 1 Bijwerkingen

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zelden:	mucormyose (zie rubriek 4.4)
Zeer zelden:	gastro-enteritis Yersinia (zie rubriek 4.4)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Zeer zelden:	bloedaandoeningen (waaronder trombocytopenie, leukopenie)
Immuunsysteemaandoeningen	
Zeer zelden:	anafylactische shock, anafylactische reactie, angioneurotisch oedeem
Endocriene aandoeningen	
Niet bekend:	hyperparathyreoïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Niet bekend:	hypocalciëmie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	hoofdpijn
Zeer zelden:	neurologische stoornissen inclusief duizeligheid, uitlokken of exacerbatie van aluminiumgerelateerde dialyse-encefalopathie, perifere neuropathie, paresthesie (zie rubriek 4.4)
Niet bekend:	convulsie*
Oogaandoeningen	
Zelden:	gezichtsverlies, scotoom, retinale degeneratie, optische neuritis, staar, verminderde gezichtsscherpte, wazig zien, nachtblindheid, gezichtsveldbeperkingen, chromatopsie (kleurenblindheid), hoornvliestroebeling (zie rubriek 4.4)
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms:	neurosensorische doofheid, tinnitus (zie rubriek 4.4)
Bloedvataandoeningen	
Zelden:	hypotensie, tachycardie en shock wanneer de aanbevolen voorzorgsmaatregelen voor toediening niet in acht genomen worden (zie rubriek 4.2 en 4.4)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms:	astma
Zeer zelden:	acute ademhalingsproblemen, longinfiltratie (zie rubriek 4.4)
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	misselijkheid
Soms:	overgeven, buikpijn
Zeer zelden:	diarree
Lever- en galaandoeningen	
Niet bekend:	verhoogde leverenzymen
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	urticaria
Zeer zelden:	gegeneraliseerde rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Zeer vaak:	artralgie, myalgie

Vaak:	groei vertraging en botaandoeningen (bijv. metafysaire dysplasie) bij hogere doses en jonge kinderen (zie rubriek 4.4)
Niet bekend:	spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	
Niet bekend:	acuut nierfalen, niertubulosaandoening, verhoogd bloedcreatinine (zie rubriek 4.4 en 4.9), chromaturie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	reactie op de plaats van injectie zoals pijn, zwelling, infiltratie, erytheem, pruritus, zwarte korst, korstjes
Vaak:	pyrexie
Soms:	reactie op de plaats van injectie zoals blaasvorming, oedeem, branderig gevoel

* Convulsie is voornamelijk gemeld bij dialysepatiënten met aluminiumintoxicatie (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen

Het onbedoeld toedienen van een overdosis van deferoxamine via een intraveneuze bolusinjectie of snelle infusie kan gepaard gaan met hypotensie, tachycardie en maag-darmstoornissen (misselijkheid, braken). Gevallen van acuut, maar voorbijgaand gezichtsverlies, ototoxiciteit, afasie, agitatie, hoofdpijn, bradycardie, maar ook acuut nierfalen zijn gemeld (zie rubriek 4.8).

Het optreden van *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) is gemeld na behandeling met excessief hoge intraveneuze doses Desferal bij patiënten met acute ijzervergiftiging en ook bij thalassemiepatiënten (zie rubriek 4.4).

Behandeling

Er is geen specifiek antidotum. De toediening van Desferal dient gestaakt te worden en er dienen gepaste maatregelen te worden genomen om de symptomen te bestrijden.

Desferal is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: ijzerchelerend middel, ATC-code: V03A C01.

Werkingsmechanisme

Deferoxaminemesilaat is een chelaatvormende stof die vooral met driewaardige ijzer- en aluminiumionen complexen vormt: de constanten voor de complexvorming bedragen resp. 10^{31} en 10^{25} .

De affiniteit van deferoxaminemesilaat voor tweewaardige ionen, zoals Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} is veel geringer (constanten voor de complexvorming van 10^{14} of minder).

De chelaatvorming vindt plaats in een moleculaire verhouding van 1:1, zodat 1 g deferoxamine theoretisch 85 mg ferri-ionen of 41 mg Al^{3+} kan binden.

Dankzij zijn chelaatvormende eigenschappen kan deferoxamine ijzer, in vrije vorm, in plasma of in cellen opnemen en daarmee het ijzercomplex ferrioxamine (FO) vormen. De renale uitscheiding van dit ijzercomplex is voornamelijk een afspiegeling van ijzer verkregen uit afbraak in het plasma terwijl

fecaal ijzer voornamelijk een afspiegeling is van intrahepatische ijzerchelatie. IJzer kan gecheleerd worden uit ferritine en hemosiderine, maar is relatief traag bij klinisch relevante concentraties van deferoxamine. Deferoxamine kan echter geen ijzer uit transferrine, uit hemoglobine of andere haem-bevattende substanties verwijderen.

Deferoxamine kan ook in weefsel gebonden aluminium mobiliseren en er het aluminiumcomplex aluminoxamine mee vormen.

Farmacodynamische effecten

Doordat beide complexen -ferrioxamine en aluminoxamine- volledig uitgescheiden worden, bevordert deferoxamine de uitscheiding van ijzer en aluminium in de urine en de feces en vermindert het aldus pathologische ijzer- of aluminiumophopingen in de organen.

Adequate behandeling met deferoxamine verbetert de levensverwachting van patiënten met thalassemie.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Deferoxamine (desferrioxamine, DFO) wordt na intramusculaire bolusinjectie of langzame subcutane infusie snel in de bloedbaan opgenomen. Ook deferoxamine, toegediend aan dialysevloeistof, wordt gedurende peritoneaaldialyse geabsorbeerd. Echter, bij een intacte mucosa wordt deferoxamine slecht geabsorbeerd uit het maagdarmkanaal. De absolute biologische beschikbaarheid is minder dan 2% na orale toediening van 1 g deferoxamine.

Distributie

Bij gezonde proefpersonen werden 30 minuten na de intramusculaire injectie van 10 mg/kg deferoxamine maximale plasmaconcentraties van 15,5 micromol/l (8,7 microgram/ml) gemeten. Eén uur na de intramusculaire injectie bedroeg de maximale plasmaconcentratie van ferrioxamine (FO) 3,7 micromol/l (2,3 microgram/ml). Na intraveneuze infusie gedurende 2 uur van 2 g (ongeveer 29 mg/kg) deferoxamine aan gezonde vrijwilligers werden gemiddelde steady-state deferoxamine concentraties van 30,5 micromol/l bereikt; de distributie van deferoxamine is zeer snel met een gemiddelde halfwaardetijd van 0,4 uur. Minder dan 10% deferoxamine wordt *in vitro* aan serumproteïnen gebonden.

Biotransformatie

Uit urine van patiënten met ijzerstapeling zijn vier metabolieten geïsoleerd en geïdentificeerd. De volgende omzettingen zijn vastgesteld met deferoxamine: transaminatie en oxidatie naar een zuur metaboliet, bèta-oxidatie geeft eveneens een zuur metaboliet, decarboxylatie en N-hydroxylering naar neutrale metabolieten.

Eliminatie

Zowel deferoxamine als ferrioxamine worden bij gezonde proefpersonen na intramusculaire injectie bifasisch geëlimineerd. De schijnbare distributie halfwaardetijd voor deferoxamine bedraagt 1 uur en die voor ferrioxamine 2,4 uur. De schijnbare terminale halfwaardetijd bedraagt voor beide stoffen 6 uur. Van de geïnjecteerde dosis verschijnt 22% 6 uur na de injectie in de urine als deferoxamine en 1% als ferrioxamine.

Karakteristieken bij patiënten

Bij patiënten met hemochromatose bedroegen 1 uur na een intramusculaire injectie van 10 mg/kg deferoxamine de maximale plasmaspiegels van deferoxamine 7,0 micromol/l (3,9 microgram/ml) en van ferrioxamine 15,7 micromol/l (9,6 microgram/ml). Deze patiënten scheidden deferoxamine en ferrioxamine met een halfwaardetijd van 5,6 resp. 4,6 uur uit. Zes uur na de injectie was 17% van de dosis in de urine uitgescheiden als deferoxamine en 12% als ferrioxamine.

Bij patiënten met thalassemie bedroegen na continue intraveneuze infusie van 50 mg/kg/24 uur deferoxamine de plasma steady-state spiegels van deferoxamine 7,4 micromol/l (4,1 microgram/ml). De eliminatie van deferoxamine uit het plasma verliep bifasisch met een gemiddelde distributie halfwaardetijd van 0,28 uur en een schijnbare terminale halfwaardetijd van 3,0 uur. De totale plasmaklaring was 0,5 l/uur/kg en het verdelingsvolume bij steady-state werd berekend op 1,35 l/kg. Blootstelling aan de voornaamste ijzerbindende metaboliet was ongeveer 54% ten opzichte van deferoxamine wat betreft de AUC. De schijnbare enkelvoudige eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet was 1,3 uur.

Bij patiënten met nierinsufficiëntie die gedialyseerd werden en bij wie 40 mg/kg deferoxamine vlak na een juist voltooide dialysebehandeling binnen 1 uur i.v. geïnfundeed werd, bedroeg de plasmaconcentratie aan het einde van de infusie 152 micromol/l (85,2 microgram/ml). De plasmaconcentraties van deferoxamine waren tussen 13% en 27% lager als de infusie gedurende de dialyse plaatsvond. De ferrioxamine plasmaconcentraties varieerden van 0,8 tot 7 micromol/l en de waarden van aluminoxamine bedroegen 1,2 tot 4 micromol/l.

In de periode tussen de dialyses werd er een afname van de deferoxamine plasmaconcentratie waargenomen met een halfwaardetijd van ongeveer 20 minuten. Een kleiner deel van de dosis werd met een langere halfwaardetijd van 14 uur geëlimineerd. De plasmaconcentraties van aluminoxamine bleven gedurende maximaal 48 uren na de infusie stijgen en bereikten waarden van ongeveer 7 micromol/l (4 microgram/ml). Na de dialyse daalde de plasmaconcentratie van aluminoxamine tot 2,2 micromol/l (1,3 microgram/ml).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Op grond van preklinische gegevens met betrekking tot de toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit zijn er geen aanwijzingen voor andere potentiële risico's voor de patiënt dan die welke reeds in andere rubrieken zijn vermeld.

In dierstudies met betrekking tot de reproductietoxiciteit is bij maternaal toxische doseringen bij ratten en konijnen embryotoxiciteit en embryofoetale groeivertraging gezien. Na toediening van deferoxamine aan konijnen werden tevens afwijkingen gevonden aan de ruggenwervels. Op grond van de beschikbare gegevens kan niet beoordeeld worden of de systemische blootstelling bij deze doseringen hoger was dan die bij therapeutische doseringen in de patiënt. De potentiële betekenis van deze waarnemingen voor de patiënt is niet bekend.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

- a. Met heparine-oplossing voor injectie
- b. Met 0,9% NaCl-oplossing

Voor het oplossen van de droge stof in de flacon mag geen 0,9% NaCl-oplossing, maar alleen water of -voor de parenterale toediening- water voor injectie gebruikt worden. De met water voor injectie bereide 10% oplossing kan daarentegen wel met 0,9% NaCl-oplossing voor infusiedoeleinden verder verdund worden.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Een injectieflacon is voor eenmalig gebruik. De bereide deferoxamine oplossing dient direct na reconstitutie gebruikt te worden (aanvang van de behandeling binnen 3 uur na reconstitutie). Wanneer reconstitutie uitgevoerd wordt onder gevalideerde aseptische omstandigheden mag het product maximaal 24 uur voor gebruik bewaard worden bij kamertemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

10 kleurloze glazen injectieflacons met een volume van 7,5 ml, met rubber sluitingen. Elke injectieflacon bevat 500 mg poeder voor oplossing voor injectie of infusie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

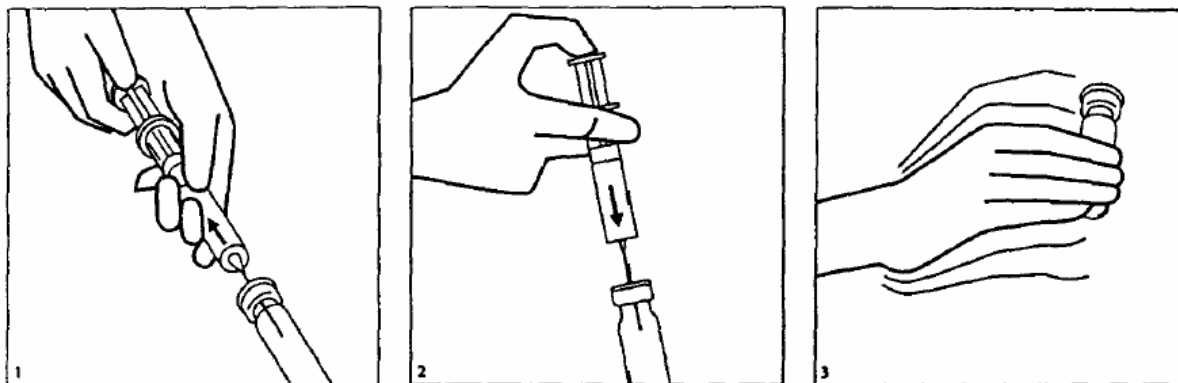
Bij parenterale toediening dient het geneesmiddel als een 10%-oplossing in water voor injectie te worden gebruikt tenzij intramusculair wordt toegediend; in dat geval kan een hogere concentratie nodig zijn. 5 ml water voor injectie wordt geïnjecteerd in de injectieflacon met 500 mg deferoxaminepoeder. De injectieflacon moet hierna goed geschud worden. Alleen heldere en kleurloze tot lichtgele oplossingen mogen gebruikt worden. Deze 10%-deferoxamine-oplossing kan hierna verdund worden met gebruikelijke infusievloeistoffen (NaCl 0,9%, glucose 5%, Ringers oplossing, Ringers-lactaat oplossing, peritoneale dialyse oplossingen zoals Dianeal PD4 Glucose 2,27% en CAPD/DPCA 2 Glucose 1,5%).

Als Desferal gebruikt wordt voor de infusietest en de behandeling van chronische aluminiumstapeling is de 5 ml deferoxamine-oplossing in de injectieflacon een adequate dosis (5 mg/kg) voor een patiënt met een gewicht van 100 kg. Overeenkomstig het feitelijke lichaamsgewicht van de patiënt, wordt de juiste hoeveelheid deferoxamine-oplossing uit de injectieflacon gezogen en aan 150 ml 0,9% NaCl-oplossing toegevoegd.

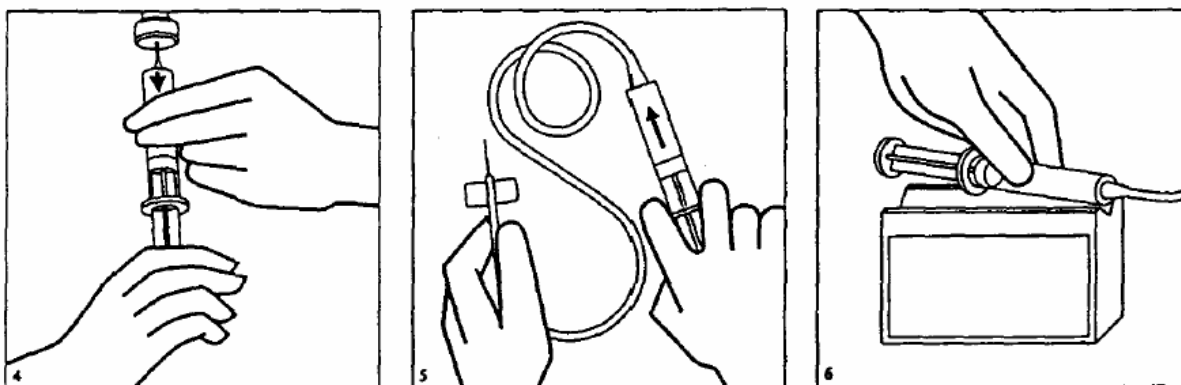
Bij patiënten met CAPD of CCPD kan opgelost deferoxamine worden toegevoegd aan de dialysevloeistof en intraperitoneaal worden gegeven.

Het gebruik van deferoxamine bij chronische ijzerstapeling d.m.v. een draagbare infusiepomp wordt in de patiëntenbijsluiters als volgt omschreven (zie ook onderstaande illustraties)

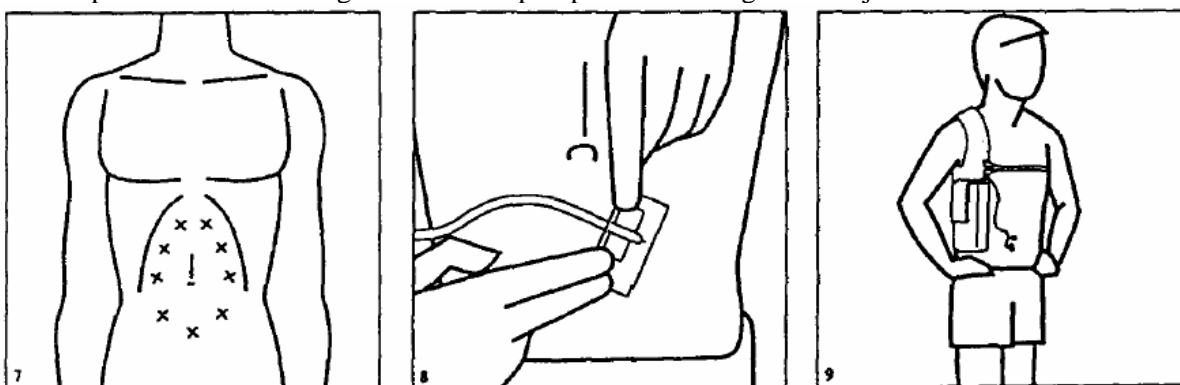
1. Zuig het water voor injectie op in een spuit.
2. Na het met alcohol schoonmaken van de rubber stop van de deferoxamine injectieflacon, het water uit de spuit in de deferoxamine injectieflacon spuiten.
3. De injectieflacon goed schudden om het poeder op te lossen.



4. Zuig de verkregen oplossing op in de spuit.
5. Bevestig het slangetje aan de spuit en aan de vlindervormige naald en spuit de vloeistof in de lege ruimte in het slangetje.
6. Plaats de spuit in de infusiepomp.



7. Voor infusie kunt u de vliedervormige naald onder de huid van de buik, de arm, het bovenbeen of de dij inbrengen.
Het is belangrijk dat de huid eerst zeer goed gereinigd wordt met alcohol. Breng daarna de naald in tot de vleugels, in een door de vrije hand gevormde huidplooi. Het uiteinde van de naald moet vrij kunnen bewegen wanneer de naald bewogen wordt. Zo niet, dan zit de naald te dicht onder de huid. Verwijder dan de naald en plaats deze opnieuw, echter op een andere met alcohol gereinigde plaats.
8. Fixeer de naald en plak hem vast.
9. Patiënten dragen de pomp meestal met behulp van een riem of in een schouderholster. Veel patiënten vinden het gebruik van de pomp 's nachts het gemakkelijkst.



7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Novartis Pharma B.V.
Haaksbergweg 16
1101 BX Amsterdam

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 03984

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 mei 1988
Datum van laatste verlenging: 9 mei 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 september 2019

Laatste wijziging betreft de opmaak: 27 september 2023