

**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

2009-PSB/GLC-0224-s

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Desferal, poeder voor oplossing voor injectie of infusie 500 mg

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Het werkzaam bestanddeel is deferoxaminemesilaat.

Eén flacon bevat 500 mg deferoxaminemesilaat.

Voor een 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 thalassaemia major en andere ernstige hemoglobinopathieën, 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 (b.v. 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 of
- aluminiumgerelateerde anemie.

#### ***Diagnostisch***

Diagnose van ijzer- of aluminiumstapelings

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### ***Behandeling van chronische ijzerstapelings***

De dosis deferoxamine is afhankelijk van de ernst van de ijzerstapelings. 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, steeds moet een individuele onderhoudsdosis worden vastgesteld, die afhangt van de uitscheidingssnelheid 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 ijzerstapelings 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 (zowel voor volwassenen als voor kinderen)

De behandeling met Desferal dient te beginnen na de eerste 10 tot 20 bloedtransfusies, wanneer de ferritinespiegel groter dan 1000 ng/ml is en/of er klinische aanwijzingen voor ijzerstapeling zijn. 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, verdeeld over 5 tot 7 doses, nodig hebben. 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. 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).

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 geleide van de verhouding van de gemiddelde dagelijkse dosering (mg/kg) Desferal gedeeld door de ferritinespiegel (ng/ml), waarbij gestreefd dient te worden naar een verhouding beneden 0,025.

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.

#### 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, zonder extra ongemak voor de patiënt, Desferal intraveneus toe te dienen. Dit is bijzonder geschikt voor patiënten, bij wie subcutane infusie ongeschikt blijkt. 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. Patiënt en verpleging dienen gewaarschuwd te worden tegen het versnellen van de infusie omdat een intraveneuze bolus met Desferal kan leiden tot een acute 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, welke 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 acute 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 krijgen 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 groter is dan 500 microgram/dl (= 89,5 mmol/l), ongeacht de totale ijzerbindingscapaciteit (TIJBC),
- symptomatische patiënten, waarbij het serumijzergehalte groter 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 botaandoening 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, welke neurologische en/of ophthalmologische symptomen hebben, welke 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 ligt tussen 1 tot 1,5 mg (18 tot 27 micromol), bestaat verdenking op pathologische ijzerstapeling. Hoeveelheden boven 1,5 mg (27 micromol) zijn zonder meer pathologisch. Soms wordt de dosering 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 het werkzaam bestanddeel, behalve in gevallen waarbij desensibilisatie behandeling mogelijk maakt.

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

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

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 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.

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).

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 gehouden wordt. Indien groeivertraging optreedt bij hogere doses, kan dosisreductie resulteren in hervatten van groei, maar de te verwachten lichaamslengte zal niet worden bereikt.

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.

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 pharyngitis 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 één van de verdachte tekenen of symptomen van deze aandoening optreedt, moet onmiddellijk met de deferoxamine-behandeling 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.

Het deferoxamine-ijzercomplex kan de urine roodbruin verkleuren.

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 10%, 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.

Bij de aanbevolen concentratie van 10%, 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.

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).

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

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 dialysedementie uitlokken. Van een voorbehandeling met clonazepam is gemeld, dat deze de neurologische verslechtering voorkomt. De behandeling van aluminiumstapeling kan ook leiden tot een verlaagd serumcalcium met secundair daaraan verergering van hyperparathyreoïdie.

#### **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 ijzerstapeling 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 prochlorperazine (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 Zwangerschap en borstvoeding**

##### ***Zwangerschap***

Gegevens over het gebruik van deferoxamine bij de behandeling van acute ijzerintoxicatie tijdens een beperkt aantal (circa 40) zwangerschappen bij de mens laten geen schadelijk effect zien van deferoxamine op de zwangerschap of op de gezondheid van de pasgeborene. In dierexperimenteel onderzoek is deferoxamine schadelijk gebleken bij doseringen die tevens maternale toxiciteit veroorzaakten (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Gebruik van deferoxamine tijdens de zwangerschap dient alleen plaats te vinden indien dit strikt noodzakelijk is.

##### ***Borstvoeding***

Het is niet bekend of deferoxamine in de moedermelk overgaat. Van geval tot geval moeten de voordelen voor de moeder worden afgewogen tegen de risico's voor het kind.

#### **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 onderverdeeld naar frequentie van voorkomen, volgens de volgende verdeling: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) inclusief incidentele meldingen, niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie groep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

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**

### *Infecties en parasitaire aandoeningen*

Zelden: mucormycose (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

### *Zenuwstelselaandoeningen*

Vaak: hoofdpijn  
Zeer zelden: neurologische stoornissen, 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 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).

### *Maagdarmstelselaandoeningen*

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 bindweefsel-aandoeningen*

Zeer vaak: artralgie, myalgie  
Vaak: groeivertraging 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, niertubulusaandoening, verhoogd bloedcreatinine (zie rubriek 4.4 en 4.9)

#### *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).

## **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).

### *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 CO1.

#### *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  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  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  $\text{Al}^{3+}$  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 faecaal 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 haemoglobine of andere haem-bevattende substanties verwijderen.

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

#### *Farmacodynamische effecten*

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

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

## 5.2 Farmacokinetische gegevens

### *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 maagdarkanaal. De absolute biologische beschikbaarheid is minder dan 2% na orale toediening van 1 g deferoxamine.

### *Verdeling*

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 scheidde 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**

Niet van toepassing.

### **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**

4 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.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

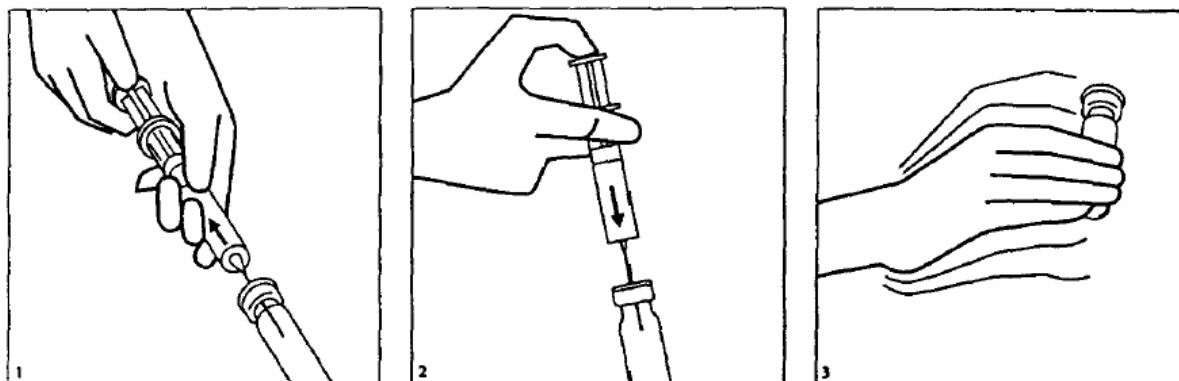
Bij parenterale toediening dient het geneesmiddel als een 10%-oplossing in water voor injectie te worden gebruikt tenzij intramusculair wordt toegediend; in dat geval kan een hogere concentratie nodig zijn. 5 ml Water voor injectie wordt geïnjecteerd in de injectieflacon met 500 mg deferoxaminepoeder. 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.

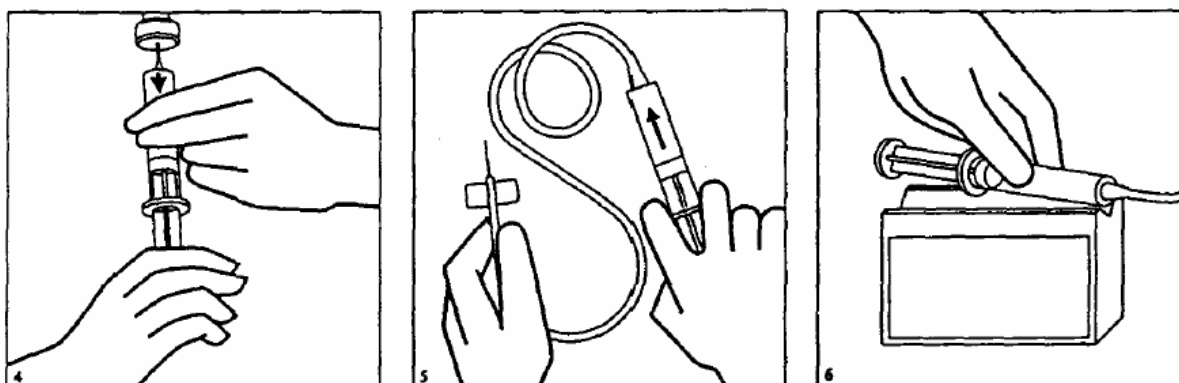
Bij patiënten met CAPD of CCPD kan opgelost deferoxamine worden toegevoegd aan de dialysevloeistof en intraperitoneaal worden gegeven.

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

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 geneesmiddel op te lossen.



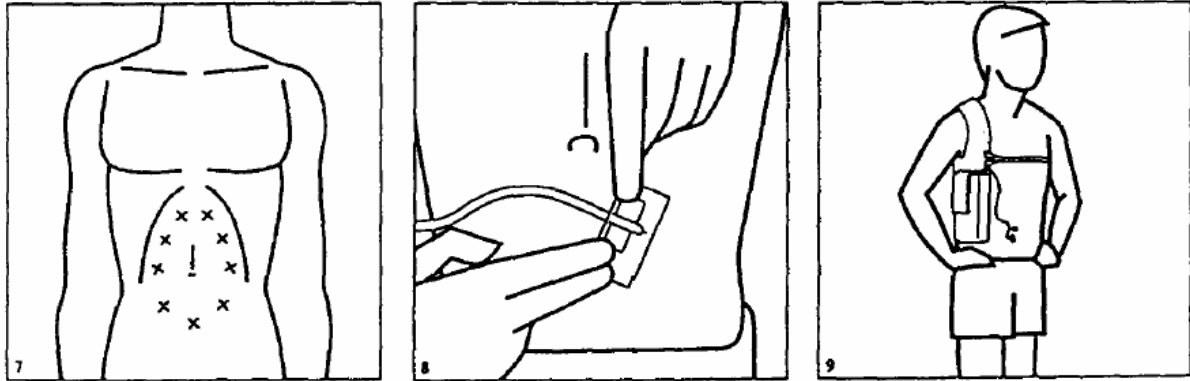
4. Zuig de oplossing van het geneesmiddel op in de spuit.
5. Bevestig het slangetje aan de spuit en aan de vlindervormige naald en spuit de vloeistof in de lege ruimte in het slangetje.
6. Plaats de spuit in de infusiepomp.



7. Voor infusie kunt u de vlindervormige 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, voordat de naald tot de vleugels in een door de vrije hand gevormde huidplooi wordt ingebracht. 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 schouder-holster. 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.  
Raapopseweg 1  
6824 DP Arnhem  
Telefoon: 026 - 37 82 111  
E-mail: mid.phnlar@novartis.com

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

In het register van geneesmiddelen ingeschreven onder:  
RVG 03984

## **9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

9 mei 1988

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening: betreft rubriek 2, 4.4, 4.8, 4.9, 7: 10 mei 2010