1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Desferal 500 mg poeder voor oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon bevat 500 mg deferoxaminemesilaat.
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie: i.m., i.v. (enkel infuus), s.c. (enkel infuus).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

1) Therapeutische indicaties

Behandeling van chronische ijzeroverbelasting door chelaatvormende monotherapie van ijzer, bv. in geval van:

- transfusionele hemosiderose, zoals die wordt waargenomen bij ernstige thalassemie, sideroblastische anemie, auto-immune hemolytische anemie en andere vormen van chronische anemie.
- idiopathische (primaire) hemochromatose bij patiënten bij wie bijkomende aandoeningen (bv. ernstige anemie, cardiopathie, hypoproteïnemie) een flebotomie onmogelijk maken.
- overbelasting aan ijzer in combinatie met porphyria cutanea tarda bij patiënten bij wie een flebotomie uitgesloten is.

Behandeling van acute ijzervergiftiging.

Behandeling van chronische aluminiumoverbelasting bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie (onder chronische dialyse) die de volgende aandoeningen vertonen:

- een aluminiumgerelateerde botaandoening en/of;
- een dialyse-encephalopathie en/of;
- een aluminiumgerelateerde anemie.

2) Diagnostische indicaties

Diagnose van een ijzer- of aluminiumoverbelasting.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling van chronische ijzeroverbelasting

De belangrijkste doelstelling van een behandeling met chelatie in geval van een ijzeroverbelasting bij goed gecontroleerde patiënten is het behouden van een evenwicht in de ijzerbalans en het voorkomen van hemosiderose. Bij patiënten met ijzeroverbelasting is een negatieve ijzerbalans wenselijk om de ijzeroverbelasting te verkleinen en de toxische effecten ervan te vermijden.

Pediatrische patiënten en volwassenen
Een behandeling met Desferal zou moeten gestart worden na de 10 tot 20 eerste bloedtransfusies of wanneer een chronische ijzeroverbelasting wordt aangetoond door klinische controle (bv. serumferritinegehalte ≥ 1.000 ng/ml). Een ijzeroverbelasting of een te grote dosis Desferal kan groeiachterstand veroorzaken. Als de chelatie gestart wordt bij patiënten jonger dan 3 jaar, moet men de groei zorgvuldig controleren en mag de gemiddelde dagdosis niet hoger liggen dan 40 mg/kg (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

De dosis en de toedieningswijze moeten individueel bepaald worden en in de loop van de behandeling aangepast worden op basis van de ernst van de ijzeroverbelasting. Men dient de kleinst mogelijke doeltreffende dosis te gebruiken. Om de reactie op de chelatietherapie te evalueren, moet men beginnen met een dagelijkse controle van de ijzerexcretie via de urine gedurende 24 uur en de respons op stijgende doses Desferal meten. Zodra de geschikte posologie bepaald is, moet de hoeveelheid geëlimineerd ijzer om de paar weken gemeten worden. De gemiddelde dagdosis kan ook aangepast worden op basis van de serumspiegels van ferritine, om een therapeutische index lager dan 0,025 te behouden (m.a.w. de gemiddelde dagdosis (mg/kg) Desferal gedeeld door de serumspiegels van ferritine (microgram/l) zou lager moeten zijn dan 0,025). De therapeutische index is een nuttige parameter om de patiënt te beschermen tegen over-chelatie, maar het vervangt zorgvuldige klinische opvolging niet.

De gemiddelde dagdosis ligt doorgaans tussen 20 en 60 mg/kg. Meestal hebben patiënten met serumspiegels van ferritine lager dan 2000 ng/ml ongeveer 25 mg/kg/dag nodig. Patiënten met een ferritineserumspiegel tussen 2000 en 3000 ng/ml hebben ongeveer 35 mg/kg/dag nodig en patiënten met een hogere spiegel kunnen tot 55 mg/kg/dag nodig hebben. Het is niet aan te raden regelmatig een gemiddelde dagdosis van 50 mg/kg te overschrijden, behalve wanneer een zeer intense chelatie vereist is bij patiënten na de groei. De kans op toxiciteit van Desferal neemt toe als de ferritinespiegels dalen onder 1000 ng/ml; het is dus belangrijk deze patiënten van zeer nabij te volgen en misschien een verlaging van de totale weekdosis te overwegen. De hier aangegeven doses zijn de gemiddelde dagdoses. Aangezien de meeste patiënten het geneesmiddel minder dan 7 dagen per week gebruiken, verschilt de werkelijke, via infuus toegediende dosis doorgaans van de gemiddelde dagdosis; bv. als een gemiddelde dagdosis van 40 mg/kg vereist is en de patiënt de pomp 5 nachten per week gebruikt, zal elk infuus 56 mg/kg bevatten.

Er werd aangetoond dat regelmatige chelatie met Desferal de levensverwachting van thalassemie-patiënten verbetert.

Trage subcutane infusie
Een trage ***subcutane infusie*** met behulp van een draagbare infuuspomp gedurende een periode van 8 à 12 uur wordt als doeltreffend beschouwd en is vooral geschikt voor ambulante patiënten. Het is ook mogelijk de duur van het infuus op te drijven tot 24 uur. Desferal wordt normaalgezien 5 tot 7 keer per week met de pomp gebruikt. Desferal is niet geformuleerd om in subcutane bolus toe te dienen.

Geriatrische patiënten (65 jaar en ouder)
Klinische studies met Desferal omvatten niet voldoende gegevens van patiënten van 65 jaar en ouder om te bepalen of de respons bij hen verschilt in vergelijking met jongere patiënten. In het algemeen moet de dosis voor oudere patiënten voorzichtig bepaald worden. Meestal wordt gestart met een lage dosis, wat de hogere frequentie van verminderde lever-, nier- of hartfunctie weerspiegelt alsook van bijkomende aandoeningen of andere geneesmiddelentherapieën (zie rubriek 4.4).

Leverinsufficiëntie
Er werden geen studies uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Intraveneuze infusen tijdens bloedtransfusie
Door gebruik te maken van een intraveneuze katheter tijdens bloedtransfusies kan men intraveneuze infusen toedienen, bv. bij patiënten die subcutane infusen slecht of niet verdragen. De Desferal-oplossing mag niet rechtstreeks aan het zakje bloed toegevoegd worden, maar ze kan aan de transfuuslijn worden toegevoegd door gebruik te maken van een "Y"-adaptor die zich in de buurt van de infuusplaats bevindt. De pomp om Desferal toe te dienen, dient gewoon zoals anders gebruikt te worden. Omwille van de beperkte hoeveelheid geneesmiddel die kan worden toegediend via intraveneuze infusie gedurende bloedtransfusie, is het klinisch voordeel van deze toedieningswijze beperkt. Patiënten en verplegend personeel moeten op de hoogte gebracht worden van het feit dat een versneld infuus, net zoals een intraveneuze bolus Desferal, een cardiovasculaire collaps kan veroorzaken (zie rubriek 4.4).

Continue intraveneuze infusie
Intraveneuze implanteerbare systemen kunnen gebruikt worden voor een intensieve chelatietherapie. Een continu i.v. infuus is aangewezen bij patiënten die geen verscheidene s.c. infusen kunnen krijgen en bij patiënten met hartpathologie door ijzeroverbelasting. De dosis Desferal hangt af van de ernst van de overbelasting. Wanneer een intensieve (i.v.) chelatie nodig is, moet de urinaire excretie van ijzer gedurende 24 uur regelmatig gemeten worden, en naargelang het resultaat moet de dosis aangepast worden. Het spoelen van de katheter moet zeer voorzichtig gebeuren om een plotse infusie van een Desferal residu dat in de dode ruimte van de katheter kan blijven zitten, te vermijden omdat dit kan leiden tot een cardiovasculaire collaps (zie rubriek 4.4).

Intramusculaire toediening
Omdat subcutane infusies doeltreffender zijn, mogen intramusculaire injecties enkel gebruikt worden wanneer subcutane infusies niet mogelijk zijn. Ongeacht de keuze van de toedieningsmethode, zal de individuele onderhoudsdosis bepaald worden in functie van de ijzerexcretiespiegels van de patiënt.

Gelijktijdige behandeling met vitamine C
Patiënten met een ijzeroverbelasting ontwikkelen na verloop van tijd meestal een tekort aan vitamine C, waarschijnlijk omdat ijzer deze vitamine oxideert. Als adjuvans aan de chelatietherapie kan men doses vitamine C toedienen tot 200mg/dag verspreid over verschillende innames, te beginnen na een maand behandeling met Desferal (zie rubriek 4.4). Vitamine C verhoogt de beschikbaarheid van ijzer voor de chelatie. Over het algemeen volstaat 50 mg bij kinderen jonger dan 10 jaar en 100 mg voor oudere kinderen. Hogere doses vitamine C dragen niet bij tot hogere ijzercomplex-excretie.

Behandeling van acute ijzerintoxicatie

Desferal kan gebruikt worden als aanvulling op de standaardmaatregelen doorgaans toegepast bij de behandeling van acute ijzerintoxicatie.

Een behandeling met Desferal is aangewezen in de volgende situaties:
- Bij alle patiënten die andere symptomen vertonen dan lichte, voorbijgaande symptomen (bv. meer dan eens braken of zachte ontlasting).
- Bij lethargische patiënten, met uitgesproken abdominale pijnen, hypovolemie of acidose.
- Bij patiënten bij wie röntgenfoto's van het abdomen verscheidene radio-opaciteiten vertonen (de grote meerderheid van deze patiënten zal symptomen van ijzerintoxicatie vertonen).
- Bij elke patiënt die symptomen vertoont en ijzerserumspiegels heeft die hoger zijn dan 300 - 350 microgram/dl, onafhankelijk van de totale sideropectische capaciteit (TIBC). Men heeft eveneens een conservatieve aanpak voorgesteld zonder behandeling of Desferal-test wanneer de ijzerserumspiegels tussen 300 en 500 microgram/dl liggen bij patiënten zonder symptomen, en bij patiënten waar de symptomen beperkt blijven tot braken zonder bloedingen of diarree.

Continue intraveneuze toediening van Desferal verdient de voorkeur. De aanbevolen infusiesnelheid bedraagt 15 mg/kg/u en deze moet verlaagd worden zodra de omstandigheden dit toelaten, meestal na 4 à 6 uur; de totale intraveneuze dosis mag immers nooit hoger liggen dan de aanbevolen 80 mg/kg/24u.

Men gaat ervan uit dat men op basis van de hieronder vermelde criteria de behandeling met Desferal kan stopzetten. De chelatietherapie moet voortgezet worden tot alle hier opgesomde criteria voldaan zijn:
- De patiënt mag geen symptomen meer vertonen van systemische ijzerintoxicatie (bv. geen acidose, geen progressieve levertoxiciteit).
- In ideale omstandigheden ligt de gecorrigeerde ijzerserumspiegel op een normaal of laag peil (i;e. lager dan 100 microgram/dl). Aangezien laboratoria de serumconcentraties van ijzer in aanwezigheid van Desferal niet nauwkeurig kunnen meten, is het toegestaan de behandeling met Desferal te onderbreken als alle andere criteria vervuld zijn en als de ijzerserumspiegels niet te hoog liggen.
- Omdat röntgenfoto's van het abdomen goede merkers zijn van de continue resorptie van ijzer, moet men regelmatig röntgenfoto's nemen bij patiënten die aanvankelijk verscheidene radio-opaciteiten vertoonden, om te controleren of die radio-opaciteiten verdwenen zijn, alvorens de behandeling met Desferal stop te zetten.
- Als de patiënt een rozige urine heeft in het begin van de behandeling met Desferal, wacht men best tot de urine weer haar normale kleur heeft alvorens de behandeling met Desferal stop te zetten (maar alleen het feit dat de urine niet langer roze ziet, volstaat niet om de behandeling met Desferal stop te zetten).

De doeltreffendheid van de behandeling hangt af van een goed urinedebiet om de eliminatie van het ijzercomplex (ferrioxamine) uit het lichaam te garanderen. Indien zich een oligurie of een anurie ontwikkelt, kan peritoneale dialyse, hemodialyse of hemofiltratie noodzakelijk zijn.

Behandeling van chronische aluminiumoverbelasting bij patiënten met terminale nierinsufficiëntie

De ijzer- en aluminiumcomplexen gevormd door Desferal zijn dialyseerbaar. Hun eliminatie wordt verhoogd door dialyse bij patiënten met nierfalen.

Patiënten met symptomen of aantasting van de orgaanfunctie door aluminiumoverbelasting zouden met Desferal moeten behandeld worden. Zelfs wanneer de patiënt symptoomvrij is, moet deze behandeling overwogen worden als de aluminemie hoger blijft dan 60 ng/ml en als het testinfuus met Desferal positieve resultaten geeft (zie hieronder). Dit geldt vooral wanneer een botbiopsie een aluminium-gerelateerde aandoening aan het licht brengt.

Desferal moet toegediend worden a rato van 5 mg/kg 1 keer per week (zie rubriek 6.6). Bij patiënten met aluminiumserumspiegels tot 300 ng/ml na een test met Desferal, moet men Desferal toedienen als een trage i.v. infusie gedurende de laatste 60 minuten van de dialysesessie. Bij patiënten met aluminiumserumspiegels hoger dan 300 ng/ml na een test, moet men Desferal toedienen als een trage i.v. infusie 5 uur voor de dialysesessie. Na de eerste Desferal-kuur van 3 maanden, gevolgd door een wash-out periode van 4 weken, voert men een testinfuus met Desferal uit. Het wordt niet aangeraden de behandeling met Desferal verder te zetten als twee opeenvolgende testinfusen met een tussenperiode van 1 maand aluminiumserumspiegels opleveren die 50 ng/ml lager liggen in vergelijking met de basiswaarden.

Bij ambulante continue peritoneale dialyse (ACPD) of cyclische continue peritoneale dialyse (CCPD), dient men 5 mg/kg Desferal 1 keer per week

toe, voor de laatste sessie van de dag. Het is bij deze patiënten aangeraden de intraperitoneale weg te gebruiken, maar Desferal kan ook i.m. en als een i.v. of s.c. trage infusie toegediend worden.

Desferal-test

Deze test is gebaseerd op het principe dat Desferal bij gezonde personen de eliminatie van ijzer en aluminium niet meer verhoogt vanaf een bepaalde limiet.

1. Desferal-test voor het opsporen van ijzeroverbelasting bij patiënten met een normale nierfunctie

500 mg Desferal toedienen via i.m. injectie en gedurende de daarop volgende 6 uur de urine opvangen en het ijzergehalte ervan meten. Excretie van 1 tot 1,5 mg (18 tot 27 micromol) gedurende de periode van 6 uur wijst op een ijzeroverbelasting; waarden hoger dan 1,5 mg (27 micromol) kunnen beschouwd worden als zijnde pathologisch. De resultaten van deze tests zijn enkel betrouwbaar wanneer de nierfunctie normaal is.

2. Desferal-test voor het opsporen van een aluminiumoverbelasting bij terminale nierinsufficiëntie

Het wordt aangeraden een testinfuus met Desferal toe te dienen aan patiënten met een aluminemie boven 60 ng/ml en met een serumferritine hoger dan 100 ng/ml.
Net voor het starten van de hemodialyse, wordt een bloedstaal genomen om de basiswaarde voor de aluminemie te bepalen.
Gedurende de laatste 60 minuten van de hemodialyse dient men 5 mg/kg toe via een traag i.v. infuus (zie rubriek 6.6).
Bij het begin van de volgende hemodialyse (of 44 uur na de hierboven beschreven testinfuus), neemt men een tweede bloedstaal om nogmaals de hoeveelheid aluminium in het bloed te bepalen.
De Desferal-test wordt als positief beschouwd wanneer de verhoging van de aluminemie ten opzichte van de beginwaarde 150 ng/ml overschrijdt.
Toch volstaat een negatief resultaat niet om een aluminiumoverbelasting uit te sluiten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof, tenzij men dankzij een doeltreffende desensibilisering de behandeling toch kan uitvoeren.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Snelle intraveneuze infusie
Snelle intraveneuze infusie kan hypotensie en shock veroorzaken (bv. vasomotorische reacties, tachycardie, collaps en urticaria).

Visus- en gehoorstoornissen
Hoge doses Desferal kunnen, vooral bij patiënten met lage ferritinespiegels, visus- en gehoorstoornissen veroorzaken (zie rubriek 4.8).
Nierinsufficiënte patiënten in chronische dialyse en met lage ferritinespiegels zijn extra gevoelig voor nevenwerkingen: visusstoornissen na eenmalige doses Desferal werden gemeld. Door kleine doses toe te dienen kan men de kans op ongewenste effecten beperken. Indien zich visus- of gehoorstoornissen voordoen, moet men de toediening van Desferal onmiddellijk stopzetten. De nevenwerkingen van Desferal zijn doorgaans omkeerbaar als ze vroegtijdig opgespoord worden. De behandeling met Desferal kan later weer opgenomen worden, zij het in een lagere dosis, en met een strikte controle van de audiovisuele functies.

Gespecialiseerde oftalmologische en audiologische testen zijn aanbevolen vóór de start van de behandeling met Desferal en vervolgens op regelmatige tijdstippen (elke 3 maanden), in het bijzonder wanneer de ferritinespiegels laag zijn. Het risico op audiometrische abnormaliteiten kan bij thalassemiepatiënten worden verminderd wanneer de verhouding van de gemiddelde dagelijkse dosis (mg/kg) Desferal gedeeld door het serumferritinegehalte (microgram/l) lager dan 0,025wordt gehouden.

Nierinsufficiëntie
Bijna de helft van het chelaat wordt geëlimineerd via de nieren bij patiënten met ijzeroverbelasting en een normale nierfunctie. Voorzichtigheid is geboden bij ernstige nierinsufficiëntie. De gevormde ijzer- en aluminiumcomplexen door deferoxamine zijn dialyseerbaar; bij patiënten met nierinsufficiëntie neemt hun eliminatie toe door dialyse.
Geïsoleerde gevallen van acuut nierfalen zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Het opvolgen van patiënten voor wijzigingen in de nierfunctie (bv. Verhoogd serumcreatinine) moet overwogen worden.

Pediatrie: groeiachterstand
Patiënten met lage ferritineserumspiegels die hoge doses Desferal nemen, of jonge patiënten (< 3 jaar bij het begin van de behandeling) vertoonden groeistoornissen (zie rubriek 4.2). De groeiachterstand door hoge doses Desferal moet onderscheiden worden van de groeiachterstand ten gevolge van ijzeroverbelasting. Een groeiachterstand door Desferal is zeldzaam als de dosis lager dan 40 mg/kg blijft; als de groeiachterstand optrad bij hogere doses, kan een verlaging van de dosis de groeisnelheid herstellen, wat echter niet betekent dat de theoretische volwassen lengte bereik zal worden.

Het lichaamsgewicht en de lengtegroei van pediatrische patiënten die Desferal krijgen moeten elke 3 maanden gecontroleerd worden.

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) werd beschreven na een behandeling met erg hoge i.v. doses Desferal, bij patiënten met acute ijzerintoxicatie, maar ook bij patiënten met thalassemie. Daarom mag de aanbevolen dagdosis niet overschreden worden.

Infecties
Rapporten geven aan dat in geval van ijzeroverbelasting, Desferal de gevoeligheid voor infecties, bv. voor Yersinia enterocolitica en Yersinia pseudotuberculosis verhoogt. Bij koorts in combinatie met enteritis/acute enterocolitis, diffuse abdominale pijnen of faryngitis, wordt de behandeling met Desferal best tijdelijk stopgezet. In dat geval is het nuttig bacteriologische testen uit te voeren en onmiddellijk een gepaste antibioticakuur te starten. Zodra de infectie verdwenen is, kan de behandeling met Desferal voortgezet worden.

Zeldzame gevallen van zygomycose, sommige met fatale afloop, zijn gemeld bij patiënten behandeld met Desferal voor een ijzer- of aluminiumoverbelasting. De toediening van Desferal moet onmiddellijk stopgezet worden bij de eerste symptomen van deze aandoening; men dient in dit geval mycologische onderzoeken te doen en onmiddellijk een gepaste antibioticakuur te geven. Zygomycose kan ook voorkomen bij patiënten die geen Desferal krijgen, wat er op wijst dat ook andere factoren (zoals dialyse, diabetes mellitus, verstoring van de zuur-base-balans, maligne hematologische aandoeningen, de toediening van immunosuppressiva, of een falen van het immuunsysteem) een rol kunnen spelen in de ontwikkeling van deze infectie.
De excretie van het ijzercomplex kan een bruinrode verkleuring van de urine veroorzaken.

Hartinsufficiëntie met hoge doses vitamine C
Bij patiënten me ernstige chronische ijzeroverbelasting, is een verstoring van de hartfunctie als gemeld na van een gelijktijdige behandeling met Desferal en hoge doses vitamine C (meer dan 500 mg per dag). De hartdysfunctie was omkeerbaar wanneer de behandeling met vitamine C werd stopgezet. Wanneer Desferal en vitamine C gelijktijdig gebruikt worden, moeten de volgende voorzorgsmaatregelen genomen worden:

- Geen vitamineC-supplementen toedienen aan patiënten met hartinsufficiëntie.
- Pas starten met vitamine C na één maand regelmatige behandeling met Desferal.
- Vitamine C enkel geven aan patiënten die regelmatig met Desferal behandeld worden, bij voorkeur kort na het aanbrengen van de pomp.
- Niet meer dan 200 mg/dag vitamine C in verschillende innamen toedienen.
- Het is aan te raden de hartfunctie te volgen tijdens een combinatietherapie van dit type.

Patiënten behandeld voor chronische aluminiumoverbelasting
Bij patiënten met aluminiumgerelateerde encefalopathie kunnen hoge doses Desferal een neurologische functiestoornis (convulsies) verergeren, wellicht omwille van de plotse toename van de hoeveelheid aluminium in de bloedsomloop (zie rubriek 4.8). Desferal kan het optreden van encefalopathie bij dialysepatiënten versnellen. Men heeft melding gemaakt dat een voorbehandeling met clonazepam beschermt tegen deze neurologische deterioratie. De behandeling van aluminiumoverbelasting kan ook een hypocalcemie en een verergering van een eventuele hyperparathyroïdie veroorzaken.

Instructies voor gebruik en manipulatie
Desferal mag niet toegediend worden in hogere dan de aanbevolen doses. Het geneesmiddel mag, wanneer het subcutaan wordt gegeven, niet toegediend worden in concentraties hoger dan 95 mg/ml omdat dit het risico op lokale reacties bij subcutane toediening verhoogt (zie rubriek 6.6).
Als het geneesmiddel uitsluitend intramusculair kan toegediend worden, kan het nodig zijn de concentratie te verhogen om de inspuiting te vergemakkelijken.
In de aanbevolen concentratie van 95 mg/ml, is de gereconstitueerde oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel. Enkel heldere oplossingen mogen gebruikt worden. Troebele of ondoorzichtige oplossingen mogen niet gebruikt worden. De injectietechniek is zeer belangrijk.

De naald voor het subcutane infuus mag niet te dicht bij de derma ingebracht worden.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening van Desferal en prochlorperazine, een fenothiazine-derivaat, kan een tijdelijke bewustzijnsverlaging veroorzaken.
Patiënten met een ijzeroverbelasting krijgen na verloop van tijd meestal een tekort aan vitamine C, waarschijnlijk omdat ijzer deze vitamine oxideert. Als adjuvans aan chelatietherapie kan men doses vitamine C toedienen (zie rubriek 4.2 en 4.4).
Bij patiënten met een ernstige chronische ijzeropstapeling bij wie Desferal gecombineerd werd met hoge doses vitamine C (meer dan 500 mg per dag), werd een aantasting van de hartfunctie waargenomen, die omkeerbaar bleek bij stopzetting van de vitaminekuur.
De resultaten van beeldtechnieken waarbij gallium 67 gebruikt wordt, kunnen vertekend zijn door de snelle urinaire excretie van gallium 67 samen met Desferal. Het wordt aangeraden de toediening van Desferal te stoppen 48 uur voor een scintigrafie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen
In elk geval moeten de voordelen voor de moeder afgewogen tegen de risico's voor het kind.

Zwangerschap
Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van deferroxamine bij zwangere vrouwen. Studies bij dieren hebben reproductietoxciciteit / teratogeniteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Het risico voor de foetus / de moeder is onbekend.
Deferoxamine mag tijdens de zwangerschap enkel gebruikt worden als het verwachte voordeel opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding
Het is niet bekend of deferoxamine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Omdat vele geneesmiddelen worden uitgescheiden in de moedermelk en omwille van de mogelijkheid van ernstige bijwerkingen van het geneesmiddel bij zuigelingen/kinderen die borstvoeding krijgen, moet beslist worden om de borstvoeding of de inname van het geneesmiddel te stoppen, waarbij rekening gehouden wordt met het belang van het geneesmiddel voor de moeder.

Vruchtbaarheid
Geen gegevens beschikbaar.

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

Patiënten die sufheid, andere stoornissen van het centrale zenuwstelsel of een aantasting van de visuele of auditieve vermogens ervaren, zien best af van het besturen van een voertuig of het gebruik van machines (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem-orgaanklassificatie. Binnen iedere orgaanklasse worden bijwerkingen gerangschikt per frequentiegroep, de meest frequente eerst. Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen weergegeven naar afnemende ernst. Frequentiegroepen voor elke bijwerking zijn gebaseerd op de volgende overeenkomst (CIOMS III): zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000) met inbegrip van geïsoleerde meldingen; niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald: bijwerkingen uit post-marketing ervaring afkomstig uit een populatie met onbekende grootte, waardoor geen betrouwbare schatting van de frequentie mogelijk is).

Zie ook rubriek 4.4 en deelrubriek "Patiënten behandeld voor chronische aluminiumoverbelasting" voor een gedetailleerde beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.
Sommige van de symptomen die gemeld werden als bijwerkingen, kunnen ook een uiting zijn van de onderliggende aandoening (ijzer- of aluminiumoverbelasting).

Tabel 1 De bijwerkingen zijn gerapporteerd op basis van klinische onderzoeken, post-marketingervaring en laboratoriumbevindingen

Infecties en parasitaire aandoeningen
Zelden: Zygomycose
Zeer zelden: Gastroenteritis Yersinia
Bloed- en lymfestelselaandoeningen
Zeer zelden: Bloedaandoeningen (incl. thrombocytopenie, leukopenie)
Immuunsysteemaandoeningen
Zeer zelden: Anafylactische shock, anafylactische reactie, angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen
Vaak: Hoofdpijn
Zeer zelden: Neurologische stoornissen, met inbegrip van duizeligheid, encefalopathie*, perifere neuropathie, paresthesieën
Niet bekend: Convulsie (zie bijzondere opmerkingen onderaan deze tabel)
Oogaandoeningen
Zelden: Gezichtsverlies, gezichtsvelddefect, retinadegeneratie, neuritis optica, cataract, verminderde gezichtsscherpte, troebel zicht, nachtblindheid, wijzigingen van het gezichtsveld, chromatopsie, opaciteit van de cornea
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen
Soms: Neurosensorische doofheid, tinnitus
Bloedvataandoeningen
Zelden: Hypotensie, tachycardie en shock**
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen
Soms: Astma
Zeer zelden: Acuut respiratoir distress-syndroom, longinfiltratie
Maagdarmstelselaandoeningen
Vaak: Nausea
Soms: Braken, abdominale pijnen
Zeer zelden: Diarree

Huid- en onderhuidaandoeningen
Vaak: Urticaria
Zeer zelden: Algemene rash
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zeer vaak: Arthralgie, myalgie
Vaak: Groeiachterstand, botaandoeningen (bv. metafysaire dysplasie***)
Niet bekend: Spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen
Zeer zelden: Acuut nierfalen, renale tubulaire aandoening
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen
Zeer vaak: Reactie ter hoogte van de injectieplaats, pijn op de injectieplaats, zwelling op de injectieplaats, extravasatie op de injectieplaats, erytheem op de injectieplaats, pruritus op de injectieplaats, korstje op de injectieplaats
Vaak: Pyrexie
Soms: Reactie ter hoogte van de injectieplaats, vesikels op de injectieplaats, oedeem op de injectieplaats, brandend gevoel op de injectieplaats
Onderzoeken
Niet bekend: Verhoogd creatininegehalte in het bloed
* uitlokken of verergering van aluminium gerelateerde dialyse encefalopathie
** wanneer de voorzorgsmaatregelen voor toediening niet in acht genomen worden (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening en rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)
*** bij hoge doses en jonge kinderen (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik en Bijzondere opmerkingen hieronder)

Bijzondere opmerkingen
Neurosensorische doofheid en oorsuizen komen soms voor wanneer de posologie binnen de richtlijnen blijft en wanneer de doses verlaagd worden van zodra de ferritinespiegels dalen (het quotiënt van de gemiddelde dagelijkse dosis Desferal gedeeld door de ferritineserumspiegels zou lager dan 0,025 moeten zijn) (zie rubriek 4.4).

De verschillende oogstoornissen zijn zelden, behalve wanneer hoge doses worden toegediend (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Groeiachterstand en botaandoeningen (bv. metafysaire dysplasie) komen vaak voor bij doses hoger dan 60 mg/kg, vooral bij patiënten bij wie de chelatie van ijzer gestart wordt in de loop van de eerste drie levensjaren. Het risico daalt aanzienlijk als de dosis beperkt blijft tot 40 mg/kg of minder.

Op de injectieplaats komen pijn, zwellingen, infiltratie, erytheem, pruritus en escharae/korsten zeer vaak voor, terwijl vesikels, lokaal oedeem en een brandend gevoel soms voorkomen. Lokale reacties kunnen gepaard gaan met systeemreacties, zoals arthralgie/myalgie (zeer vaak), hoofdpijn (vaak), urticaria (vaak), nausea (vaak), pyrexie (vaak), braken (soms), abdominale pijnen (soms) of astma (soms).

Excretie van het ijzercomplex kan roodbruine verkleuring van de urine veroorzaken.

Convulsie is voornamelijk gemeld bij gedialyseerde patiënten met aluminiumoverbelasting (zie rubriek 4.4).

Zeldzame gevallen van verhoogde transaminasen werden gemeld bij patiënten die behandeld werden met Desferal. Er werd echter geen oorzakelijk verband met het geneesmiddel aangetoond.

Patiënten behandeld voor chronische aluminiumoverbelasting
Desferal chelatietherapie voor aluminiumoverbelasting kan resulteren in hypocalcemie en verergering van hyperparathyroïdie (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:

België
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
De accidentele toediening van een overdosis, van de injectie als i.v. bolus of als snelle intraveneuze infusie, kan gepaard gaan met hypotensie, tachycardie en gastro-intestinale symptomen. Plotse maar voorbijgaande blindheid, afasie, agitatie, hoofdpijn, nausea, bradycardie en acute nierinsufficiëntie werden gemeld (zie rubriek 4.8).

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) werd beschreven na een behandeling met erg hoge i.v. doses Desferal, bij patiënten met acute ijzerintoxicatie, maar ook bij patiënten met thalassemie (zie rubriek 4.4).

Behandeling
Er bestaat geen specifiek antidotum. De behandeling is symptomatisch en de toediening van Desferal moet stopgezet worden.
Desferal is dialyseerbaar.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: chelator, ATC-code: V03AC01

Werkingsmechanisme
Deferoxamine (DFO) is een chelator die complexen vormt, vooral met ijzer- en trivalente aluminiumionen. De complexvormingsconstanten zijn respectievelijk 10^{31} en 10^{25}. De affiniteit van DFO voor bivalente ionen zoals Fe^{++}, Cu^{++}, Zn^{++} en Ca^{++} is veel minder sterk (complexvormingsconstanten van 10^{14} of kleiner). De chelatie gebeurt op 1: 1 molaire basis zodat, theoretisch, 1 g DFO zich kan binden met 85 mg ijzerionen of 41 mg Al^{+++}.
Dankzij zijn chelaatvormende eigenschappen, kan DFO het vrije ijzer in het plasma of de cellen fixeren, en op die manier het complex ferrioxamine (FO) vormen. De excretie van FO via de urine weerspiegelt vooral de snelheid waarmee het ijzer uit het plasma vernieuwd wordt, terwijl de eliminatie van het ijzer in de faeces vooral een beeld geeft van de chelatie van ijzer in de lever. Het ijzer kan gechelateerd worden op basis van ferritine en hemosiderine, maar relatief traag in de klinisch aangepaste DFO-doses. DFO fixeert echter niet het ijzer van transferrine, hemoglobine of ander stoffen die haemine bevatten.
DFO kan ook aluminium mobiliseren en chelateren door de vorming van een aluminoxamine-complex (AlO) te vormen.

Farmacodynamische effecten
Vermits beide complexen, FO en AlO, volledig geëlimineerd worden, bevordert DFO de excretie van ijzer en aluminium in de urine en de feces, waardoor pathologische ijzer- of aluminiumdepots in de organen beperkt worden.

Klinische studies
Deferroxamine werd gebruikt als comparator in een gerandomiserde, één-jaar-durende studie waarin het gebruik van een andere ijzerchelator (deferasirox) werd onderzocht bij patiënten met bèta-thalassemie en transfusionele hemosiderose. Een totaal van 290 patiënten werd behandeld met subcutaan deferoxamine met een startdosis van 20 tot 60 mg/kg gedurende 5 dagen per week. Deze studie toonde een dosisafhankelijk effect van deferoxamine op serumferritinespiegels, lever-ijzerconcentratie en de ijzerexcretiesnelheid.

Deferoxamine werd ook gebruikt als comparator in een tweede open-label, gerandomiseerde, één-jaar-durende studie waarin het gebruik van deferasirox onderzocht werd bij patiënten met sikkelcelanemie en transfusionele hemosiderose. Een totaal van 63 patiënten werd behandeld met sucutaan deferoxamine meteen startdosis van 20 tot 60 mg/kg, minstens 5 dagen per week. Op het einde van de studie was de gemiddelde wijziging in lever-ijzerconcentratie (LIC) -0,7 mg Fe/g droge stof.

Pediatrische patiënten
Geen gegevens beschikbaar.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie
DFO wordt snel geresorbeerd na intramusculaire injectie in bolus of na trage subcutane infusie, maar de gastro-intestinale resorptie is matig wanneer de mucosa intact is. De absolute biologische beschikbaarheid ligt lager dan 2 % na orale toediening van 1g DFO.
Tijdens peritoneale dialyse wordt DFO geresorbeerd voor zover het samen met de dialysevloeistof wordt toegediend.

Distributie
Bij gezonde vrijwilligers werden plasmapieken van 15,5 micromol/l (8,7 microgram/ml) gemeten 30 minuten na een intramusculaire injectie van 10 mg/kg DFO. Een uur na de injectie bedroeg de maximale concentratie FO 3,7 micromol/l (2,3 microgram/ml). Na een intraveneus infuus van 2 g DFO (ongeveer 29 mg/kg) in twee uur aan gezonde vrijwilligers werden gemiddelde concentraties DFO in steady-state bereikt van 30,5 micromol/l; de distributie van DFO verloopt zeer snel, met een gemiddelde distributiehalfwaardetijd van 0,4 uur. In vitro is minder dan 10 % van het DFO aan de serumproteïnen gebonden.

Biotransformatie
Uit de urine van patiënten met ijzeroverbelasting werden vier metabolieten van DFO geïsoleerd en geïdentificeerd. De volgende biotransformatiereacties van DFO werden waargenomen: transaminatie en oxidatie met vorming van een zuur metaboliet, bèta-oxidatie, eveneens met vorming van een zuur metaboliet, decarboxylatie en N-hydroxylatie met vorming van neutrale metabolieten.

Eliminatie
Bij gezonde vrijwilligers geven DFO en FO na i.m. injectie een bifasisch eliminatieprofiel. De zichtbare distributiehalfwaardetijd van DFO bedraagt 1 uur, die van FO 2,4 uur. De uiteindelijke zichtbare halfwaardetijd bedraagt 6 uur voor beide producten. Zes uur na de injectie bevindt 22 % van de dosis zich in de urine in de vorm van DFO, en 1 % in de vorm van FO.

Speciale patiëntenpopulatie

Bij ***patiënten met hemochromatose*** werden plasmapieken gemeten van 7,0 micromol/l (3,9 microgram/ml) voor DFO en van 15,7 micromol/l (9,6 microgram/ml) voor FO, een uur na een intramusculaire injectie van 10 mg/kg DFO. Deze patiënten elimineerden DFO en FO met een halfwaardetijd van respectievelijk 5,6 en 4,6 uur. Zes uur na de injectie was 17 % van de toegediende dosis geëlimineerd in de urine in de vorm van DFO, en 12 % in de vorm van FO.

Bij ***patiënten met thalassemie*** resulteerden continue intraveneuze infusen van 50 mg/kg/24u DFO plasmaconcentraties DFO in steady-state van 7,4 micromol/l (4,1 microgram/ml). De eliminatie van DFO uit het plasma was bifasisch met een gemiddelde distributiehalfwaardetijd van 0,28 uur en een zichtbare uiteindelijke halfwaardetijd van 3,0 uur. De totale plasmaklaring bedroeg 0,5 l/h/kg en het distributievolume in steady-state werd geschat op 1,35 l/kg. Uitgedrukt in AUC (area under the curve) bedroeg de biologische beschikbaarheid van de belangrijkste metaboliet die het ijzer fixeerde, ongeveer 54% van die van DFO. De zichtbare mono-exponentiële eliminatiehalfwaardetijd van de metaboliet bedroeg 1,3 uur.

Bij ***patiënten gedialyseerd voor nierinsufficiëntie*** die 40 mg/kg DFO via intraveneuze infusie kregen over een periode van een uur, bedroeg de plasmaconcentratie op het einde van het infuus 152 micromol/l (85,2 microgram/ml) bij toediening van dit infuus tussen de verschillende dialysesessies. De plasmaconcentraties van DFO lagen 13 % à 27 % lager wanneer de infusie werd toegediend tijdens de dialyse. De FO concentratie bedroeg in alle gevallen ongeveer 7 micromol/l (4,3 microgram/ml) en die van AIO 2 - 3 micromol/l (1,2 - 1,8 microgram/ml). Na stopzetten van de infusie daalden de plasmaspiegels van DFO snel, met een halfwaardetijd van 20 minuten. Een kleiner gedeelte van de dosis werd geëlimineerd met een langere halfwaardetijd (14 uur). De plasmaspiegel van AIO bleef stijgen tot 48 uur na het infuus en bereikte waarden van ongeveer 7 micromol/l (4 microgram/ml). Na dialyse viel de plasmaspiegel van AIO terug tot 2,2 micromol/l (1,3 microgram/ml).

Er zijn geen gegevens beschikbaar over ***pediatrische patiënten***.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In dierstudies betreffende reproductietoxiciteit werden embryotoxiciteit en embryo-foetustoxiciteit waargenomen bij toxische doses voor het moederdier bij ratten en konijnen. Bij foetussen van konijnen werden ook misvormingen van het axiaal skelet waargenomen. In studies bij muizen werd groeivertraging waargenomen. Op basis van de beschikbare gegevens kan niet geëvalueerd worden of de systemische blootstelling bij deze doses hoger was dan deze bij therapeutische doses bij patiënten. De mogelijke betekenis van deze waarnemingen voor patiënten is niet bekend (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Niet van toepassing.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Desferal-oplossingen mogen niet gemengd worden met injecteerbare heparine-oplossingen.
Om de droge stof op te lossen, mag geen fysiologische zoutoplossing gebruikt worden (0,9 %); die kan dan weer wel gebruikt worden voor de latere verdunning van reeds in water voor injectie opgeloste Desferal.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Buiten het bereik en het zicht van kinderen houden.
Bewaar de injectieflacons met het droge werkzaam bestanddeel beneden 25°C.
Een injectieflacon mag slechts eenmaal gebruikt worden. Het product moet onmiddellijk na oplossing gebruikt worden (de behandeling binnen 3 uur starten). Als het in oplossing brengen gebeurd is onder goede aseptische omstandigheden, kan het product gedurende maximum 24 uur bij kamertemperatuur bewaard worden voordat het toegediend wordt.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met 10 injectieflacons van 7,5 ml met 500 mg droge stof.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Bij parenterale toediening moet Desferal gebruikt worden onder de vorm van een 95 mg/ml -oplossing in water voor injectie, behalve voor de i.m. injecties waarbij een hogere concentratie nodig kan zijn. De bereiding van het poeder voor oplossing voor injectie wordt weergegeven in de tabellen 2 en 3 voor respectievelijk subcutane, intraveneuze en intramusculaire toediening. Na inspuiting van de juiste hoeveelheid water voor injectie in de injectieflacon met Desferal-poeder, moet de injectieflacon goed geschud worden. Gebruik enkel heldere en kleurloze tot lichtgele oplossingen.

Tabel 2: Bereiding voor subcutane en intraveneuze toediening

RECONSTITUEER DESFERAL MET STERIEL WATER VOOR INJECTIE			
Grootte van de injectieflacon	Hoeveelheid steriel water voor injectie, nodig voor reconstitutie	Totaal gehalte aan geneesmiddel na reconstitutie	Finale concentratie per ml na reconstitutie
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

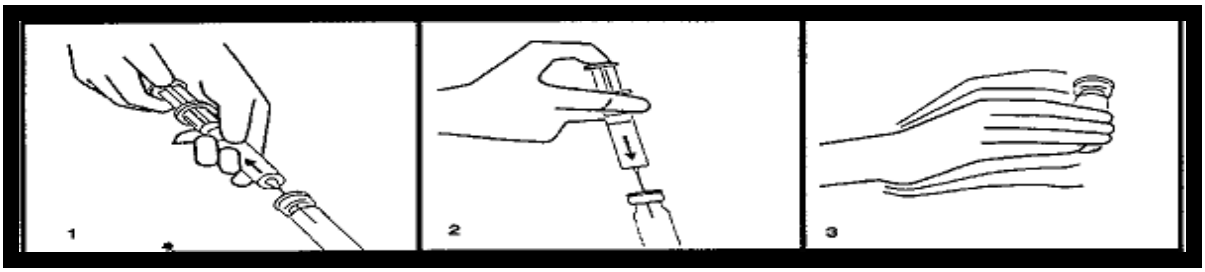
Tabel 3: Bereiding voor intramusculaire toediening

RECONSTITUEER DESFERAL MET STERIEL WATER VOOR INJECTIE			
Grootte van de injectieflacon	Hoeveelheid steriel water voor injectie, nodig voor reconstitutie	Totaal gehalte aan geneesmiddel na reconstitutie	Finale concentratie per ml na reconstitutie
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml

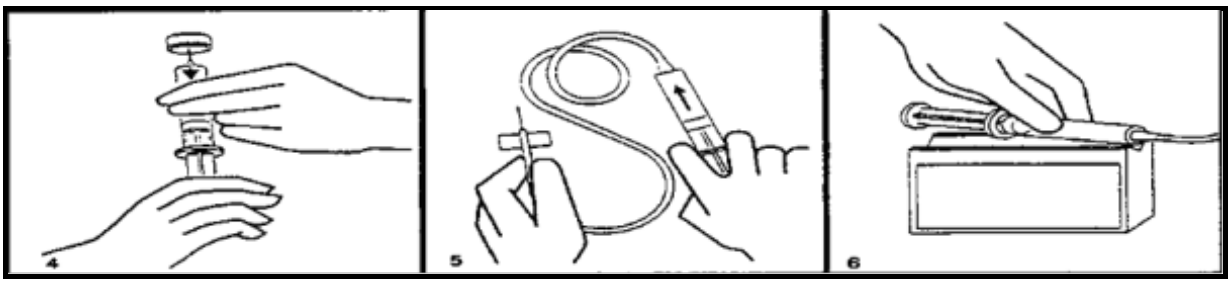
De oplossing van 95 mg/ml Desferal, na reconstitutie, kan nog verder verdund worden, met behulp van de gewone infuus-oplossingen (0.9 % NaCl , 5 % glucose, Ringer-oplossing, Ringer-lactaat-oplossing en oplossingen voor peritoneale dialyse).

Voor de Desferal-test en de behandeling van een chronische aluminiumoverbelasting, vormt de 5,3 ml-oplossing die men verkrijgt in de 500 mg-injectieflacon een geschikte dosis (5 mg/kg) voor een patiënt met een lichaamsgewicht van 100 kg. Haal uit de injectieflacon een hoeveelheid van de oplossing die overeenkomt met het gewicht van de patiënt en voeg dit bij 150 ml van een fysiologische zoutoplossing (0,9 % NaCl).
Desferal in oplossing kan eveneens toegevoegd worden aan de dialysevloeistof en langs intraperitoneale weg toegediend worden aan ACPD- of CCPD-patiënten.

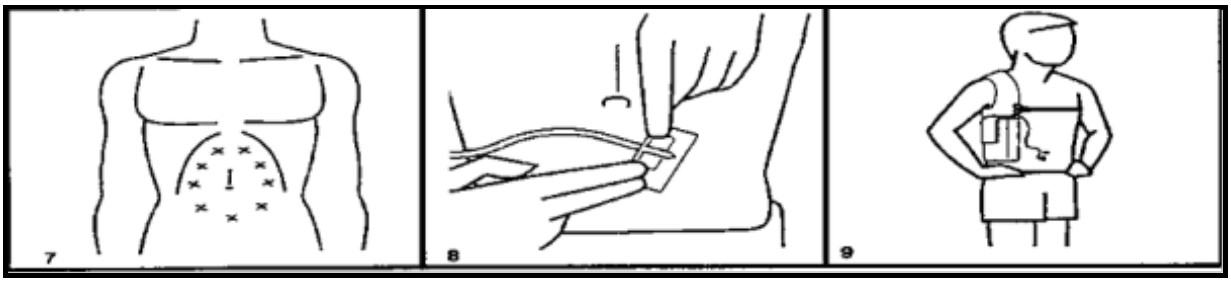
Het gebruik van Desferal voor de behandeling van een chronische ijzeroverbelasting met behulp van een draagbare infuuspomp wordt als volgt beschreven in de bijsluiter voor het publiek:



1. Zuig het water voor injectie op in een spuit.
2. Reinig de rubberen dop van de injectieflacon Desferal met alcohol. Spuit vervolgens de inhoud van de spuit in de injectieflacon.
3. Schud de injectieflacon goed om het poeder op te lossen.



4. Vul de spuit met de bekomen oplossing.
5. Bevestig de canule op de spuit. Verbind de canule met een vlindernaald, vul vervolgens de canule met de oplossing in de spuit, tot alle lucht eruit verdwenen is.
6. Zet de spuit op de infusiepomp.



7. Voor de infusie: steek de vlindernaald onder de huid van de buik, de arm, de dij of de heup.
Het is belangrijk om de huid eerst zeer zorgvuldig met alcohol te reinigen. Daarna steekt u de naald stevig tot aan de vleugeltjes in een huidplooi die u met de andere hand maakt. De punt van de naald moet vrij kunnen bewegen wanneer men met de naald beweegt. Als dat niet het geval is, kan het zijn dat de naald te oppervlakkig in de huid gestoken werd en niet tot bij het subcutane weefsel geraakt. Probeer de naald op een andere plaats in de huid te steken. Vergeet niet de injectieplaats vooraf met alcohol te ontsmetten.
8. Zet vervolgens de naald vast met een kleefpleister.
9. De pomp wordt doorgaans langs het lichaam gedragen met behulp van een riem of een holster. De meeste patiënten gebruiken de pomp het liefst ‘s nachts.

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

Novartis Pharma NV, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE050897

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 28 Februari 1964
Datum van laatste verlenging: 08 juni 2007

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2024
Datum van goedkeuring: 12/2024