

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Desferal® 0,5 g, Pulver zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil: 0,5 g Deferoxaminmesilat als Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung (nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung bzw. Infusionslösung (nach Verdünnen)

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

1. Therapeutisch

Behandlung der chronischen Eisenüberladung, z. B.

- Transfusionshämosiderosen, insbesondere bei Thalassaemia major, sideroblastischer Anämie, autoimmunhämolytischer Anämie und anderen chronischen Anämien;
 - primärer (idiopathischer) Hämochromatose bei Patienten, deren Begleiterkrankungen (z.B. schwere Anämie, Herzerkrankungen, Hypoproteinämie) einen Aderlass ausschließen;
 - Eisenüberladung bei Patienten mit Porphyria cutanea tarda;
- Behandlung der akuten Eisenvergiftung.

2. Diagnostisch:

Zur Diagnose der Eisenüberladung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

1. Therapeutisch

a) Behandlung der chronischen Eisenüberladung

Das Hauptziel der Chelattherapie bei der Eisenüberladung bei **gut eingestellten Patienten** ist, ein Eisengleichgewicht zu erhalten und einer Hämosiderose vorzubeugen. Bei **Patienten** mit Eisenüberladung ist hingegen eine negative Eisenbilanz erwünscht, um die erhöhten Eisenvorräte zu reduzieren und die toxischen Wirkungen von Eisen zu vermeiden.

Kinder und Erwachsene

Mit der Therapie mit Desferal sollte nach den ersten 10 bis 20 Bluttransfusionen oder wenn bei der klinischen Überwachung Hinweise auf eine Eisenüberladung auftreten, begonnen werden (z.B. Serum-Ferritin-Werte von > 1.000 ng/ml). Eine Wachstums-Retardierung kann das Resultat der Eisenüberladung oder exzessiv hoher Desferal-Dosen sein. Wenn die Desferal-Therapie vor dem 3. Lebensjahr begonnen wird, sollte das Wachstum sorgfältig überwacht werden und die tägliche Desferal-Dosis 40 mg/kg Körpergewicht nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Die Dosierung und die Art der Verabreichung können individuell festgelegt und im Laufe der Therapie entsprechend der Ei-

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

Die durchschnittliche Tagesdosis liegt in der Regel zwischen 20 und 60 mg/kg Körpergewicht. Patienten mit einem Serum-Ferritin-Spiegel unter 2.000 ng/ml benötigen etwa 25 mg/kg/Tag. Bei einem Serum-Ferritin-Spiegel zwischen 2.000 und 3.000 ng/ml sind etwa 35 mg/kg/Tag erforderlich.

Patienten mit höheren Serum-Ferritin-Spiegeln können höhere Dosen bis zu 55 mg/kg/Tag benötigen. Es ist jedoch nicht empfehlenswert, regelmäßig eine Tagesdosis von 50 mg/kg zu überschreiten, es sei denn, dass eine Hochdosis-Therapie erforderlich ist und das Wachstum des betreffenden Patienten abgeschlossen ist. Fällt der Serum-Ferritin-Spiegel unter 1.000 ng/ml, steigt das Nebenwirkungsrisiko an. Diese Patienten sollten genau überwacht werden und die wöchentliche Dosis gegebenenfalls gesenkt werden. Die hier angegebenen Dosierungen sind Tages-Durchschnittsdosen. Die meisten Patienten infundieren Desferal an weniger als 7 Tagen pro Woche, so dass die tägliche Dosis von der durchschnittlichen Tagesdosis abweicht. Bei einer durchschnittlich benötigten Dosis von zum Beispiel 40 mg/kg/Tag infundieren Patienten, die die Pumpe an 5 Tagen/Woche tragen, mit jeder Infusion 56 mg/kg.

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

Langsame subkutane Infusion

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

Eine subkutane Bolusapplikation von Desferal kann nicht empfohlen werden.

Ältere Patienten (65 Jahre und älter)

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

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurden keine Studien durchgeführt.

Intravenöse Infusion während Bluttransfusionen

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

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

Kontinuierliche intravenöse Infusion

Intravenöse Infusionssysteme zur Implantation können verwendet werden, wenn eine intensive Chelattherapie durchgeführt wird. Eine kontinuierliche intravenöse Infusion ist indiziert bei Patienten, die keine kontinuierliche subkutane Infusion durchführen können, und bei Patienten mit kardialen Problemen infolge Eisenüberladung. Die Dosis von Desferal hängt vom Ausmaß der Eisenüberladung ab. Die Eisenausscheidung im 24-Stunden-Urin sollte bei Patienten mit intensiver i.v.-Desferal-Therapie regelmäßig gemessen und die Dosis entsprechend angepasst werden. Vorsicht ist bei der Spülung der Infusionsleitungen geboten, um versehentliche Bolusgaben von im Leitungssystem verbliebenem Desferal und eine darauf beruhende akute Kollaps-Gefahr zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.4).

Intramuskuläre Gabe

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

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

Gleichzeitige Verabreichung von Vitamin C

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

b) Behandlung der akuten Eisenvergiftung

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

Eine Desferal-Therapie ist in folgenden Situationen indiziert:

- Alle Patienten, die länger anhaltende Symptome einer Eisenvergiftung aufweisen, zum Beispiel mehr als eine Episode einer Emesis oder einen weichen Stuhl.
- Patienten mit deutlicher Lethargie, Abdominalschmerz, Hypovolämie oder Azidose.
- Patienten mit multiplen radiologisch nachweisbaren Verschattungen (die große Mehrzahl dieser Patienten entwickelt eine symptomatische Eisenvergiftung).
- Alle symptomatischen Patienten, deren Serum-Eisenspiegel > 300 bis 350 Mikrogramm/dl ist, unabhängig von der totalen Eisenbindungskapazität (TIBC). Es kann auch ein konservativer Behandlungsversuch ohne Desferal-Therapie bei asymptomatischen Patienten unternommen werden, sofern der Eisenspiegel im Serum zwischen 300 und 500 Mikrogramm/dl beträgt. Dies gilt auch für Patienten mit selbstlimitierender, nicht-blutiger Emesis oder Diarrhö ohne klinische Symptomatik.

Die kontinuierliche intravenöse Verabreichung von Desferal ist die bevorzugte Art der Applikation, und die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit beträgt 15 mg/kg Körpergewicht pro Stunde und sollte, sobald es die klinische Situation erlaubt, reduziert werden. Dies ist gewöhnlich nach 4 bis 6 Stunden der Fall, sodass die gesamte intravenös applizierte Dosis nicht die empfohlenen 80 mg/kg Körpergewicht in 24 Stunden überschreitet.

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

- Der Patient sollte keinerlei Symptome einer bestehenden systemischen Eisenvergiftung mehr aufweisen (zum Beispiel keine Azidose, keine progrediente Hepatotoxizität).
- Idealerweise sollte ein normaler beziehungsweise deutlich reduzierter (Serum-eisen < 100 Mikrogramm/dl) Serum-Eisenspiegel vorliegen.

Nur im Falle einer labortechnisch nicht exakt durchführbaren Eisenbestimmung in Gegenwart von Desferal ist ein Behandlungsstopp mit Desferal dann gerechtfertigt, wenn die anderen Kriterien erfüllt sind und wenn die gemessene Serum-Eisenkonzentration nicht erhöht ist.

- Wiederholte Röntgenübersichtsaufnahmen des Abdomens sollten vor dem Absetzen der Desferal-Behandlung durchgeführt werden, wenn vor Therapiebeginn radiologisch nachweisbare Verschattungen vorlagen (die auf eine fortbestehende Eisenresorption hinweisen).
- Wenn der Patient initial eine weinrote Urinfarbe aufwies, sollte die Desferal-Therapie bis zur Normalisierung der Urinfarbe durchgeführt werden. (Dieses Kriterium ist alleine jedoch nicht für einen Therapieabbruch hinreichend.)

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

2. Diagnostisch

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Schnelle intravenöse Infusion

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

Seh- und Hörstörungen

Bei Anwendung von Desferal in hohen Dosen kann es zu Seh- und Hörstörungen kommen, besonders bei Patienten mit niedrigen Plasmaspiegeln von Ferritin (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit Niereninsuffizienz, die mit Dauerhämodialyse behandelt werden und deren Ferritin-Werte niedrig sind, sind unter Umständen besonders anfällig für Nebenwirkungen, und es wurde bereits nach Einzeldosen von Desferal über visuelle Symptome berichtet. Das Risiko von Nebenwirkungen ist geringer, wenn die Therapie

mit niedrigen Dosen erfolgt. Falls Störungen des Seh- und Hörvermögens auftreten, ist Desferal sofort abzusetzen. Sofern die durch Desferal bewirkten Veränderungen früh erkannt werden, bilden sie sich nach Absetzen der Therapie gewöhnlich zurück. Die Behandlung mit Desferal kann zu einem späteren Zeitpunkt mit reduzierter Dosis und unter strenger Überwachung der audiovisuellen Funktionen wieder aufgenommen werden.

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

Nierenfunktionsstörung

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

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

Kinder und Jugendliche: Wachstumsretardierung

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

Die mögliche Wachstumsretardierung aufgrund exzessiv hoher Desferal-Dosen muss jedoch von einer Wachstumsretardierung aufgrund der Eisenüberladung unterschieden werden.

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

Bei Anwendung von Desferal in der Pädiatrie sind Körpergewicht und Längenwachstum der Patienten alle 3 Monate zu kontrollieren.

Akute respiratorische Insuffizienz

Nach der Behandlung mit sehr hohen intravenösen Dosen von Desferal bei akuter Eisenvergiftung und bei Thalassämie wurde auch über akute respiratorische Insuffizienz (ARDS) berichtet. Die empfohlenen Tagesdosen sollten daher nicht überschritten werden.

Infektionen

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

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

Verschlechterung der Herzfunktion bei Anwendung mit hohen Dosen Vitamin C

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

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

Patienten mit aluminiumbedingter Enzephalopathie

Bei Patienten mit aluminiumbedingter Enzephalopathie können hohe Dosen von Desferal die neurologischen Störungen (Krämpfe) verstärken, wahrscheinlich infolge eines akuten Anstiegs von zirkulierendem Aluminium (siehe Abschnitt 4.8). Desferal kann den Beginn einer Dialyse-Enzephalopathie beschleunigen. Es ist berichtet worden, dass die Vorbehandlung mit Clonaze-

pam dieser Verschlechterung des neurologischen Befunds vorbeugt.

Die Behandlung der Aluminium-Überladung kann zu niedrigen Kalziumspiegeln und einer Verstärkung eines Hyperparathyreoidismus führen.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Desferal sollte nicht in höheren als den empfohlenen Dosen verabreicht werden.

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

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

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

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

Verfärbung des Urins

Der ausgeschiedene Eisenkomplex kann den Urin rötlich-braun verfärben.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt nur wenige Daten über die Anwendung von Deferoxamin bei Schwangeren. Tierexperimentelle Studien an Kaninchen haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Desferal darf daher während der Schwangerschaft nur unter strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob der Wirkstoff von Desferal in die Muttermilch übertritt. Ein Risiko für den Säugling ist nicht auszuschließen. Eine Entscheidung muss getroffen werden, entweder Abzustillen oder auf die Anwendung von Desferal zu verzichten, unter Berücksichtigung des Vorteils des Stillens

für das Kind und des Vorteils der Therapie für die Mutter.

Fertilität

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

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

Desferal kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol (vgl. Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt (Tabelle 1 auf Seite 4). Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach abnehmender Häufigkeit angegeben. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gelistet. Darüber hinaus wird die jeweilige Häufigkeitskategorie für jede Nebenwirkung anhand der folgenden Konvention (CIOMS III) definiert:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Einige der folgenden Vorkommnisse können auch im Rahmen der Grunderkrankung vorkommen (Eisenüberladung).

Besondere Hinweise

Die verschiedenen Augenerkrankungen treten selten auf, außer bei Anwendung von hohen Dosen (vgl. Abschnitt 4.4).

Schwerhörigkeit und Tinnitus treten nur gelegentlich auf, wenn die Dosierungsempfehlungen nicht überschritten werden und wenn die Dosierung reduziert wird, sobald der Serum-Ferritin-Spiegel fällt (der Quotient aus der mittleren täglichen Desferal-Dosis, dividiert durch das Serum-Ferritin, soll < 0,025 sein) (vgl. Abschnitt 4.4).

Wachstumsverzögerungen und Knochenveränderungen (z.B. metaphyseale Dysplasie) treten gelegentlich bei Dosierungen über 60 mg/kg auf, besonders bei Patienten, die die Chelattherapie innerhalb der ersten 3 Lebensjahre beginnen. Bei Dosierungen von 40 mg/kg Körpergewicht und darunter ist das Risiko deutlich geringer.

Krämpfe wurden hauptsächlich bei Dialysepatienten mit Aluminium-Überladung berichtet (vgl. Abschnitt 4.4).

In seltenen Fällen kam es bei Patienten, die mit Desferal behandelt wurden, zu einem Anstieg der Transaminasen.

Der ausgeschiedene Eisenkomplex kann den Urin rötlich-braun verfärben.

Tabelle 1 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet aus klinischen Studien, Erfahrung nach Markteinführung und Laborbefunden:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Selten:	Mukormykose.
Sehr selten:	Gastroenteritis, Yersinia-Infektionen.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr selten:	Bluterkrankungen (inkl. Thrombozytopenie, Leukopenie).
Erkrankungen des Immunsystems	
Sehr selten:	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit oder ohne Schock, Angioödem.
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen.
Sehr selten:	Neurologische Störungen einschließlich Schwindel, Enzephalopathie*, periphere sensorische, motorische oder gemischte Neuropathie, Parästhesien.
Nicht bekannt:	Krämpfe (siehe besondere Hinweise unten).
Augenerkrankungen	
Selten:	Sehverlust, Skotom, Retinopathie, Sehnerv-Neuritis, Katarakt, Reduzierung der Sehschärfe, verschwommene Sicht, Nachtblindheit, Chromopsie, Korneatrübung.
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Gelegentlich:	Schwerhörigkeit, Tinnitus.
Gefäßerkrankungen	
Selten:	Hypotonie, Tachykardie und Schock**.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Asthma.
Sehr selten:	Atemnotsyndrom (ARDS), interstitielle Lungeninfiltrate mit Zyanose.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit.
Gelegentlich:	Erbrechen, Bauchkrämpfe.
Sehr selten:	Durchfall.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Urtikaria.
Sehr selten:	Generalisierter Hautausschlag.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie, Myalgie.
Gelegentlich:	Wachstumsverzögerungen, Knochenveränderungen (metaphyseale Dysplasie***)
Nicht bekannt:	Muskelkrämpfe.
Erkrankungen der Niere und Harnwege	
Nicht bekannt:	Akutes Nierenversagen, tubuläre Nierenfunktionsstörung.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Schmerzen, Schwellung, Verhärtung, Erythem, Juckreiz und Schorf an der Injektionsstelle.
Häufig:	Fieber.
Gelegentlich:	Bläschen, Ödem und Brennen an der Injektionsstelle.
Untersuchungen	
Nicht bekannt	Anstieg des Serumkreatinin-Wertes.

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation
Bei Überdosierung von Desferal oder versehentlicher *intravenöser* Bolusapplika-

tion/schneller *intravenöser* Infusion können Tachykardie, Hypotonie und gastrointestinale Störungen auftreten; über einen akuten, jedoch vorübergehenden Seh- sowie Sprachverlust, Erregung, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bradykardie sowie ein akutes Nierenversagen ist berichtet worden (vgl. Abschnitt 4.8).

Bei der Behandlung von Patienten mit akuter Eisenvergiftung oder Thalassämie mit übermäßig hohen i.v.-Dosen von Desferal wurde über ein akutes Atemnotsyndrom (ARDS) berichtet.

Therapie von Intoxikationen
Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Therapie mit Desferal sollte abgesetzt und eine geeignete symptomatische Behandlung durchgeführt werden. Desferal ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen-Chelatbildner, ATC-Code: V03AC01

Wirkungsweise
Deferoxamin (DFO) bildet Komplexe vorwiegend mit dreiwertigen Eisen- und Aluminiumionen. Die Komplexbildungskonstanten betragen 10³¹ bzw. 10²⁵.

Die Affinität von DFO zu zweiwertigen Ionen wie Fe²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Ca²⁺ ist wesentlich geringer (Komplexbildungskonstanten 10¹⁴ oder kleiner). Die Chelatbildung erfolgt im molaren Verhältnis 1 : 1, sodass theoretisch 1 g DFO 85 mg dreiwertiges Eisen oder 41 mg Al³⁺ binden kann.

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

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

Klinische Studien
DFO wurde als Vergleichssubstanz in einer randomisierten Einjahresstudie verwendet, in der die Anwendung eines weiteren Eisen-Chelatbildners (Deferasirox) bei Patienten mit Beta-Thalassämie oder transfusionsbedingter Eisenüberladung untersucht wurde. Insgesamt wurden 290 Patienten mit DFO bei Startdosen zwischen 20 und 60 mg/kg KG

s.c. an 5 Tagen pro Woche behandelt. Die Studie zeigte einen dosisabhängigen Effekt von DFO auf das Serumferritin, die Eisenkonzentration in der Leber und die Rate der Eisenausscheidung.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

DFO wird nach intramuskulärer Bolusinjektion oder langsamer, subkutaner Infusion rasch resorbiert. Aus dem Magen-Darm-Trakt wird es hingegen bei intakter Schleimhaut nur schlecht resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist geringer als 2% nach oraler Verabreichung von 1 g Desferal. DFO wird während der Peritonealdialyse resorbiert, wenn es zur Dialyseflüssigkeit zugegeben wird.

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Merkmale beim Patienten

Bei **Patienten mit Hämochromatose** wurden 1 Stunde nach intramuskulärer Injektion von 10 mg/kg KG DFO maximale Plasmaspiegel von 7,0 Mikromol/l (3,9 Mikrogramm/ml) DFO und von 15,7 Mikromol/l (9,6 Mikrogramm/ml) FO gemessen. Diese Patienten

schieden DFO und FO mit einer Halbwertszeit von 5,6 bzw. 4,6 Stunden aus. 6 Stunden nach der Injektion waren 17% der Dosis als DFO und 12% als FO mit dem Urin ausgeschieden worden.

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

Bei **Dialysepatienten mit Niereninsuffizienz**, denen 40 mg/kg KG DFO innerhalb 1 Stunde i.v. infundiert wurden, betrug die Plasmakonzentration am Ende der Infusion 152 Mikromol/l (85,2 Mikrogramm/ml), wenn die Infusion zwischen den Dialysen erfolgte. Die Plasmakonzentrationen von DFO waren zwischen 13% und 27% niedriger, wenn die Infusion während der Dialyse erfolgte. Bei allen Patienten lagen die Plasmakonzentrationen von FO bei ca. 7,0 Mikromol/l (4,3 Mikrogramm/ml) und von AIO bei 2 bis 3 Mikromol/l (1,2 bis 1,8 Mikrogramm/ml). Nach der Infusion fiel die Plasmakonzentration von DFO rasch ab, mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten. Ein kleiner Teil der Dosis wurde mit einer längeren Halbwertszeit von 14 Stunden eliminiert. Die Plasmakonzentrationen von AIO nahmen bis zu 24 Stunden nach der Infusion kontinuierlich zu und erreichten Werte von etwa 7 Mikromol/l (4 Mikrogramm/ml). Nach der Dialyse fielen die Plasmakonzentrationen von AIO auf 2,2 Mikromol/l (1,3 Mikrogramm/ml).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

1 Lösungsmittelampulle enthält als sonstigen Bestandteil: 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Desferal darf nicht zusammen mit Heparin-Injektionslösung angewendet werden. Zur Auflösung des Wirkstoff-Pulvers darf keine 0,9%ige Natriumchloridlösung verwendet werden. Dagegen kann die mit Wasser für Injektionszwecke zubereitete Lösung mit 0,9%iger Natriumchloridlösung weiter verdünnt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über +25 °C lagern!

Nach Rekonstitution ist mit der Applikation innerhalb von 3 Stunden zu beginnen. Würde die Lösung unter aseptischen Bedingungen hergestellt, kann die zubereitete Lösung 24 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt werden. Eine Durchstechflasche ist nur für den Einmalgebrauch vorgesehen.

Desferal muss außerhalb der Reichweite von Kindern aufbewahrt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pulver: Farblose Durchstechflaschen von 7,5 ml Volumen mit Gummiverschlüssen. Lösungsmittel: Farblose Glasampullen

Packungsgrößen

Originalpackung mit 5 Durchstechflaschen mit 0,5 g Pulver und 5 Ampullen mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke
Bündelpackung mit 10 (10 Packungen mit je 1 oder 2 Packungen mit je 5) Durchstechflaschen mit 0,5 g Pulver und Ampullen mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur parenteralen Verabreichung sollte eine Lösung mit 95 mg/ml Desferal in Wasser für Injektionszwecke verwendet werden (außer für i.m.-Injektionen, wo höher konzentrierte Lösungen notwendig sein können). Die Herstellung der Infusionslösung ist in den nachfolgenden Tabellen auf Seite 6 für die subkutane, intravenöse und intramuskuläre Anwendung beschrieben. Nachdem die angegebene Menge an Wasser für Injektionszwecke in die Durchstechflasche injiziert wurde, ist die Durchstechflasche gut zu schütteln. Es dürfen nur klare und farblose bis leicht gelbliche Lösungen verwendet werden.

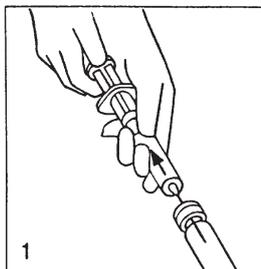
Nach der Rekonstitution kann die Lösung mit 95 mg/ml Desferal mit den üblichen Infusionslösungen (0,9% NaCl, 5% Glucose, Ringer-Lösung, Ringer-Lactat-Lösung, Lösungen für die Peritoneal-Dialyse wie Dianeal 137 Glucose 2,27%, Dianeal PD4 Glucose 2,27% oder CAPD/DPCA 2 Glucose 1,5%) weiter verdünnt werden.

Gelöstes Desferal kann auch Dialyseflüssigkeiten zugegeben werden und intraperitoneal Patienten unter CAPD oder CCPD gegeben werden.

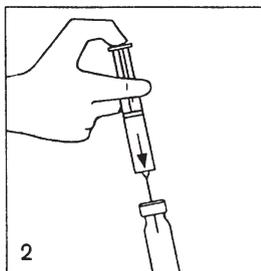
Die Anwendung von Desferal bei chronischer Eisenüberladung mittels einer tragba-

ren Infusionspumpe wird in der Packungsbeilage (Gebrauchsinformation) folgendermaßen erläutert (siehe Abbildungen):

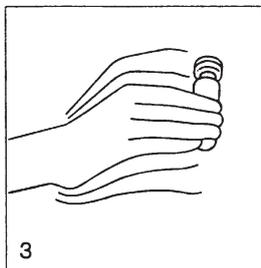
1. Das Wasser für Injektionszwecke in eine Spritze aufziehen.



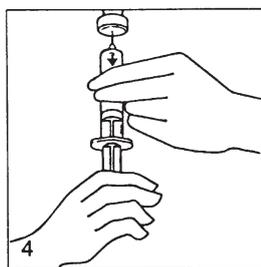
2. Den Gummistöpsel der Durchstechflasche, in der sich Desferal befindet, mit Alkohol reinigen. Danach den Inhalt der Spritze in die Durchstechflasche spritzen.



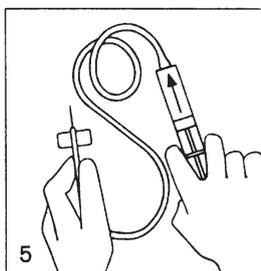
3. Die Durchstechflasche kräftig schütteln, damit sich der Wirkstoff löst.



4. Die Wirkstofflösung in die Spritze aufziehen.



5. Verbinden Sie ein Ende des Verlängerungsschlauchs mit der Spritze, das andere mit der Butterfly-Nadel. Dann drücken Sie so viel Lösung aus der Spritze in den leeren Schlauch, bis er gefüllt ist.



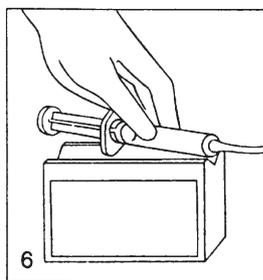
Herstellung für die subkutane und intravenöse Gabe

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

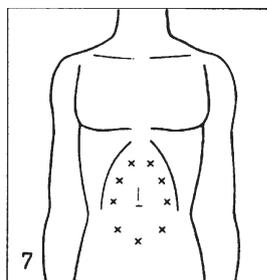
Herstellung für die intramuskuläre Gabe

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

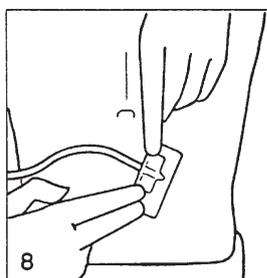
6. Bringen Sie die Spritze an der Infusionspumpe an.



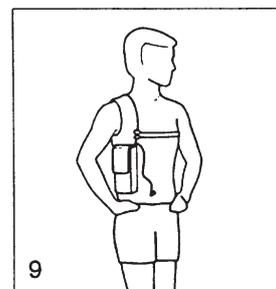
7. Für die Infusion wird die Butterfly-Nadel unter die Haut an einer Stelle am Bauch, am Arm oder am Oberschenkel eingestochen. Es ist wichtig, die betreffende Hautstelle vor dem Einstechen der Nadel gründlich mit Alkohol zu reinigen. Die Nadel ist bis zu den Flügeln fest in eine Hautfalte, die Sie mit der anderen Hand bilden, einzustechen. Die Nadelspitze sollte sich unter der Haut frei hin und her bewegen lassen. Geht das nicht, dann ist die Nadelspitze zu dicht unter der Haut.



8. Anschließend fixieren Sie die Nadel mit einem Klebestreifen.



9. Gewöhnlich wird die Pumpe an einem Schulterriemen oder Gurt am Körper getragen. Für viele Patienten ist es am bequemsten, wenn sie die Pumpe über Nacht tragen.



Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Medizinischer Infoservice:

Telefon: (09 11) 273-12 100
(Mo–Fr 8:00 Uhr bis 18:00 Uhr)
Telefax: (09 11) 273-12 160
E-Mail: infoservice.novartis@novartis.com
Internet: www.infoservice.novartis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6078628.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung/ Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
10.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt