

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

DESFERAL 500 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

DESFERAL 500 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flacone in vetro chiaro da 7,5 ml con chiusura a tappo perforabile in gomma contiene: deferoxamina mesilato 500 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Uso terapeutico

Trattamento monoterapico di chelazione del ferro in caso di accumulo cronico di ferro, come:

- emosiderosi trasfusionale, specialmente nella talassemia maggiore, altre anemie congenite, anemia sideroblastica, anemia emolitica autoimmune;
- emocromatosi idiopatica (primaria) in pazienti nei quali malattie concomitanti (per es. grave anemia, malattie cardiache, ipoproteinemia) impediscono la flebotomia;
- accumulo di ferro associato a porfiria cutanea tarda in pazienti non in grado di tollerare la flebotomia.

Trattamento dell'intossicazione marziale acuta.

Trattamento dell'accumulo cronico di alluminio in pazienti con insufficienza renale terminale (in dialisi di mantenimento) con:

- malattie ossee correlate ad alluminio e/o
- encefalopatia dialitica e/o
- anemia riferita ad alluminio.

Uso diagnostico

Per la diagnosi di accumulo di ferro o alluminio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Trattamento dell'accumulo cronico di ferro

In caso di pazienti ben controllati con accumulo di ferro non complicato da effetti tossici, lo scopo principale della terapia chelante è quello di mantenere un equilibrio tra ferro introdotto e ferro eliminato allo scopo di prevenire il danno da emosiderosi. In caso di pazienti con accumulo di ferro grave, lo scopo è quello di raggiungere un bilancio negativo del ferro per ridurre gli aumentati

depositi di ferro e ridurne gli effetti tossici.

Bambini e adulti

Si deve iniziare la terapia con Desferal dopo le prime 10-20 trasfusioni di sangue o quando si evidenzia, con il monitoraggio clinico, la presenza di un sovraccarico cronico di ferro (es. ferritina sierica >1.000 ng/ml). Un sovraccarico di ferro o dosi eccessive di Desferal potrebbero determinare un ritardo nella crescita. Nel caso in cui la chelazione sia iniziata in pazienti al di sotto dei 3 anni di età, è necessario monitorare attentamente la crescita del bambino e la dose media giornaliera non deve superare i 40 mg/kg (vedere paragrafo 4.4).

Il dosaggio ed il modo di somministrazione devono essere determinati individualmente e, nel corso della terapia, adattati in base all'entità del carico personale di ferro. Si deve impiegare la dose minima efficace. Per valutare la risposta alla terapia chelante si dovrebbe controllare l'escrezione urinaria del ferro nelle 24 ore all'inizio giornalmente e stabilire la risposta a dosi crescenti di Desferal. Una volta stabilita la giusta dose, l'escrezione urinaria del ferro può essere determinata ad intervalli di qualche settimana. Alternativamente, il dosaggio medio giornaliero può essere aggiustato a seconda dei livelli di ferritina allo scopo di mantenere l'indice terapeutico inferiore a 0,025 (cioè il rapporto fra la dose giornaliera media, in mg/kg, di Desferal e il livello di ferritina sierica, in µg/l, deve essere inferiore a 0,025). L'indice terapeutico è un valido strumento nella protezione del paziente dall'eccesso di chelazione, ma non deve sostituire un attento monitoraggio clinico.

La dose giornaliera media di Desferal è generalmente compresa tra 20 e 60 mg/kg. In genere, pazienti con livelli di ferritina sierica inferiori a 2.000 ng/ml necessitano di circa 25 mg/kg/die. Pazienti con livelli di ferritina sierica fra 2.000 e 3.000 ng/ml necessitano di circa 35 mg/kg/die. Pazienti con livelli di ferritina sierica superiori possono richiedere fino a 55 mg/kg/die. Non è consigliato superare regolarmente una dose giornaliera media di 50 mg/kg/die, eccetto quando sia necessaria una chelazione molto intensa in pazienti che hanno completato la crescita. Nel caso in cui i livelli di ferritina scendano al di sotto di 1.000 ng/ml, aumenta il rischio di tossicità da Desferal. È importante monitorare con particolare attenzione questi pazienti e prendere in considerazione la possibilità di ridurre la dose totale settimanale. Le dosi qui considerate corrispondono alle dosi medie giornaliere. Poiché molti pazienti assumono Desferal meno di 7 giorni per settimana, la dose reale per ogni infusione di solito differisce da quella giornaliera media (per es. se è necessaria una dose giornaliera media di 40 mg/kg/die e il paziente utilizza la pompa per 5 notti la settimana, ogni infusione deve contenere 56 mg/kg).

È stato osservato che una regolare chelazione con Desferal migliora l'attesa di vita nei pazienti con talassemia.

Infusione sottocutanea lenta

L'infusione sottocutanea lenta, effettuata utilizzando una pompa portatile leggera per 8-12 ore, è ritenuta efficace e adatta specialmente per i pazienti ambulatoriali, ma può essere utilizzata anche per un periodo di 24 ore. Desferal deve essere di norma somministrato con la pompa per 5-7 volte per settimana. Desferal non è formulato per essere somministrato in bolo per via sottocutanea.

Pazienti anziani (65 anni di età e superiore)

Gli studi clinici con Desferal non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età pari e superiore a 65 anni per determinare se rispondano in modo differente rispetto ai pazienti più giovani. In generale, la dose per un paziente anziano deve essere scelta con attenzione, di solito iniziando con la dose al limite inferiore dell'intervallo consigliato, considerando la maggior frequenza di riduzione della funzionalità epatica, renale o cardiaca e di malattie concomitanti o altre terapie (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Compromissione della funzionalità epatica

Non sono stati condotti studi in pazienti con compromissione della funzionalità epatica.

Infusione endovenosa nel corso di trasfusioni

La disponibilità di un accesso endovenoso durante una trasfusione di sangue, rende possibile la

somministrazione di un'infusione endovenosa, per esempio per i pazienti che presentano una scarsa accettabilità e/o non tollerano l'infusione sottocutanea. La soluzione di Desferal non deve essere introdotta direttamente nella sacca del sangue, ma può essere aggiunta mediante l'utilizzo di un adattatore a "Y" posto vicino al sito di iniezione endovenosa. Per la somministrazione di Desferal si dovrebbe utilizzare la pompa usuale. A causa del limitato quantitativo di farmaco che può essere somministrato mediante infusione endovenosa durante una trasfusione di sangue, il beneficio clinico di questa modalità di somministrazione è limitato. I pazienti e il personale paramedico devono essere informati di non accelerare l'infusione, poichè un bolo endovenoso di Desferal può provocare collasso circolatorio (vedere paragrafo 4.4).

Infusione endovenosa continua

In caso di terapia chelante intensiva può essere utilizzato un sistema di impianto endovenoso. L'infusione endovenosa continua è indicata in pazienti che non sono in grado di continuare l'infusione sottocutanea ed in quelli con problemi cardiaci secondari ad accumulo di ferro. La dose di Desferal dipende dal grado di accumulo di ferro del paziente. Quando sia richiesta una intensa chelazione (e.v.) si deve misurare regolarmente l'escrezione urinaria del ferro nelle 24 ore e correggere la dose di conseguenza. In caso di lavaggio della linea, si deve evitare un'improvvisa infusione di Desferal rimasto nello spazio morto della linea, per la possibile insorgenza di un collasso circolatorio (vedere paragrafo 4.4).

Somministrazione intramuscolare

Poichè è più efficace l'infusione sottocutanea, si deve utilizzare la somministrazione per via intramuscolare solo nel caso in cui la prima non sia fattibile.

Qualunque sia la via di somministrazione scelta, la dose di mantenimento individuale dipenderà dal tasso di escrezione del ferro del singolo paziente.

Uso contemporaneo di vitamina C

I pazienti con accumulo di ferro sviluppano generalmente una deficienza di vitamina C, probabilmente perchè il ferro ossida la vitamina. Come coadiuvante della terapia chelante si possono somministrare fino a 200 mg/die di vitamina C in dosi frazionate, cominciando dopo un mese di trattamento regolare con Desferal (vedere paragrafo 4.4). La vitamina C aumenta la disponibilità del ferro per la chelazione. In genere sono sufficienti 50 mg per i bambini sotto i 10 anni di età e 100 mg per età superiori. Dosi superiori di vitamina C non producono ulteriori aumenti nell'escrezione del complesso di ferro.

Intossicazione marziale acuta

Desferal viene somministrato come terapia aggiuntiva alle misure standard generalmente impiegate per il trattamento dell'intossicazione marziale acuta.

Il trattamento con Desferal è indicato nelle seguenti situazioni:

- in tutti i pazienti sintomatici che presentano più di un sintomo minore transitorio (es. più di un episodio di emesi o una evacuazione di feci molli);
- nei pazienti con evidente letargia, dolore addominale intenso, ipovolemia o acidosi;
- nei pazienti con esame radiografico addominale positivo indicante radio-opacità multiple (la maggioranza di questi pazienti continuerà a sviluppare un'intossicazione marziale sintomatica);
- in ogni paziente sintomatico con livelli di ferro sierico superiori a 300-350 µg/dl indipendentemente dalla capacità di fissare il ferro totale (TIBC). E' stato inoltre suggerito che nei pazienti asintomatici, come pure in quelli con emesi non ematica auto-limitantesi o diarrea, senza altri sintomi possano essere considerati un approccio conservativo senza terapia con Desferal o un tentativo di terapia con Desferal quando i livelli di ferro sierico si trovino nel range da 300 a 500 µg/dl.

L'infusione endovenosa continua di Desferal rappresenta la via di somministrazione migliore. Il dosaggio raccomandato per l'infusione è 15 mg/kg per ora e deve essere ridotto non appena le

circostanze lo permettono, di solito dopo 4-6 ore, in modo che la dose endovenosa totale non superi quella raccomandata di 80 mg/kg nelle 24 ore.

I criteri suggeriti qui di seguito si pensa rappresentino i requisiti appropriati per l'interruzione della terapia chelante con Desferal. Essa deve essere proseguita finché non siano soddisfatti tutti i seguenti criteri:

- Il paziente non deve presentare alcun segno o sintomo di intossicazione marziale sistemica (es. nessuna acidosi, nè peggioramento dell'epatotossicità).
- Idealmente, un corretto livello sierico di ferro dovrebbe essere normale o basso (cioè sotto i 100 µg/dl). Poiché in laboratorio non si possono misurare con accuratezza le concentrazioni sieriche di ferro in presenza di Desferal, si può interrompere la terapia quando siano soddisfatti tutti gli altri criteri, nel caso in cui il livello di ferro sierico misurato non sia elevato.
- Ripetute radiografie addominali in pazienti che dimostravano inizialmente delle radio-opacità multiple, dovrebbero rilevarne la scomparsa prima che la terapia con Desferal sia interrotta, poiché queste servono da marker del continuo assorbimento di ferro.
- Se il paziente all'inizio della terapia con Desferal ha presentato una colorazione rossastra delle urine, il colore dovrebbe tornare normale, prima della sospensione di Desferal (l'assenza di colorazione non è sufficiente da sola per giustificare l'interruzione della terapia).

L'efficacia del trattamento dipende da un'adeguata escrezione urinaria che assicuri l'eliminazione del complesso ferriossamina. In caso di oliguria o anuria può rendersi necessaria una dialisi peritoneale, emodialisi o emofiltrazione.

Trattamento dell'accumulo cronico di alluminio in pazienti con insufficienza renale terminale

I complessi Desferal-Fe e Desferal-Al sono dializzabili. La loro eliminazione può essere aumentata con la dialisi in pazienti con insufficienza renale.

Pazienti con evidenti sintomi o disfunzioni organiche dovute ad accumulo di alluminio dovrebbero essere trattati con Desferal. Anche in pazienti asintomatici si dovrebbe considerare la possibilità di un trattamento con Desferal se i livelli di alluminio sierico sono molto superiori a 60 ng/ml ed il test di infusione del Desferal è positivo (vedere "Test al Desferal"), in particolar modo se i risultati della biopsia ossea evidenziano una malattia ossea correlata all'alluminio.

Si devono somministrare 5 mg/kg di Desferal una volta alla settimana (vedere paragrafo 6.6). In pazienti che dopo il test al Desferal presentano livelli sierici di alluminio fino a 300 ng/ml, si deve somministrare il Desferal in infusione endovenosa lenta durante gli ultimi 60 minuti di una dialisi. In pazienti con livelli sierici di alluminio superiori a 300 ng/ml l'infusione lenta va effettuata 5 ore prima della dialisi. Dopo i primi 3 mesi di trattamento con Desferal, seguiti da un periodo di wash-out di 4 settimane, è necessario eseguire un test al Desferal per infusione. Se con 2 successivi tests al Desferal, eseguiti a distanza di un mese, si ottiene un aumento del livello di alluminio sierico, al di sopra del valore basale e inferiore a 50 ng/ml, non è necessario un ulteriore trattamento con Desferal.

In pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o in dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD), Desferal può essere somministrato una volta a settimana alla dose di 5 mg/kg prima dello scambio finale della giornata. In questi pazienti si raccomanda di utilizzare la via intraperitoneale, tuttavia si può somministrare Desferal anche per via intramuscolare, mediante infusione endovenosa lenta o sottocutanea.

Test al Desferal

Questo test si basa sul principio che, nel soggetto sano, Desferal non induce un aumento dell'escrezione del ferro e dell'alluminio superiore a determinati valori.

1. Test al Desferal per l'accumulo di ferro in pazienti con normale funzionalità renale

Si iniettano 500 mg di Desferal per via intramuscolare e si raccolgono le urine delle successive 6 ore, determinandone il contenuto in ferro. Se l'escrezione oscilla tra 1-1,5 mg di ferro (18-27 µmol) entro queste 6 ore si può sospettare un accumulo di ferro; valori superiori a 1,5 mg (27 µmol) sono senz'altro patologici. Il test è affidabile solo se la funzionalità renale è normale.

2. Test al Desferal per infusione per l'accumulo di alluminio in pazienti con insufficienza renale terminale

Si raccomanda di effettuare il test al Desferal per infusione nei pazienti con livelli di alluminio sierico superiori a 60 ng/ml, associati a livelli di ferritina sierica superiori a 100 ng/ml.

Appena prima di una emodialisi, si preleva un campione di sangue per determinare il livello basale di alluminio sierico.

Durante gli ultimi 60 minuti dell'emodialisi si somministrano 5 mg/kg di Desferal per infusione endovenosa lenta (vedere paragrafo 6.6).

All'inizio della dialisi successiva (cioè 44 ore dopo l'infusione di Desferal) si preleva un secondo campione di sangue, per rideterminare il livello di alluminio sierico.

Il test al Desferal è considerato positivo se l'aumento dell'alluminio sierico supera il valore di base più di 150 ng/ml. Un test negativo, comunque, non esclude assolutamente la diagnosi di accumulo di alluminio.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, tranne quando sia fattibile una desensibilizzazione che renda possibile il trattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Infusione endovenosa rapida

Un'infusione endovenosa rapida può provocare ipotensione e shock (es. arrossamenti, tachicardia, collasso circolatorio e orticaria).

Compromissione della vista e dell'udito

Alte dosi di Desferal, specialmente in pazienti con bassi livelli di ferritina sierica, possono causare disturbi della visione e dell'udito (vedere paragrafo 4.8). Pazienti con insufficienza renale in dialisi di mantenimento e con bassi livelli di ferritina possono essere particolarmente predisposti a reazioni secondarie, dato che sono stati riportati disturbi della visione dopo una singola dose di Desferal. Il rischio di effetti secondari è ridotto quando si utilizza una terapia a basse dosi. Se si verificano disturbi della visione o dell'udito occorre sospendere immediatamente il trattamento con Desferal. Le variazioni indotte da Desferal sono di norma reversibili in caso di identificazione precoce. Il trattamento con Desferal può essere ripreso successivamente a dosi ridotte, ma è necessario uno stretto controllo oftalmologico e/o audiologico.

Si raccomanda di effettuare esami oftalmologici e audiologici specialistici prima di iniziare un trattamento con Desferal, e successivamente a intervalli regolari (ogni 3 mesi), soprattutto se i livelli di ferritina sono bassi. In pazienti talassemici, il rischio di anomalie audiometriche può essere ridotto mantenendo il rapporto fra dose giornaliera media di Desferal (in mg/kg) e i livelli di ferritina sierica (in µg/l), al di sotto di 0,025.

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con normale funzionalità renale con accumulo di ferro la metà circa del complesso Desferal-metallo è eliminata per via renale. In caso di grave insufficienza renale, occorre quindi procedere con cautela. I complessi di deferoxamina con ferro ed alluminio sono dializzabili per cui, in pazienti con insufficienza renale, la loro eliminazione può essere aumentata con la dialisi.

Sono stati riportati casi isolati di insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8). Si deve considerare il monitoraggio dei pazienti per evidenziare eventuali variazioni nella funzione renale (es. aumento della creatinina sierica).

Popolazione pediatrica: ritardo della crescita

Pazienti trattati con alte dosi di Desferal e con bassi livelli di ferritina sierica o pazienti in giovane età (inferiore ai 3 anni all'inizio della terapia) sono stati associati con un ritardo della crescita (vedere paragrafo 4.2). Il ritardo della crescita, se associato con dosi eccessive di Desferal, deve essere ben distinto da quello causato dall'accumulo di ferro. Quello dovuto a Desferal è raro quando le dosi siano mantenute sotto i 40 mg/kg. Se il ritardo nella crescita è associato a dosi superiori a questo valore, la riduzione della dose può portare ad una normale velocità di crescita, che, comunque, non permette il raggiungimento dell'altezza prevista da adulto.

I pazienti in età pediatrica in trattamento con Desferal devono essere controllati ogni 3 mesi per verificare il peso corporeo e la crescita staturale.

Sindrome da distress respiratorio acuto

In pazienti con intossicazione marziale acuta e anche nei talassemici, in seguito a trattamento con dosi e.v. eccessivamente alte di Desferal, è stata descritta una sindrome da distress respiratorio acuto. Non si devono quindi superare le dosi giornaliere raccomandate.

Infezioni

Si è notato che, in pazienti con accumulo patologico di ferro, Desferal aumenta la predisposizione alle infezioni, per es. con *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*. Se un paziente in terapia con Desferal presenta febbre e enterite/enterocolite acuta, dolore addominale diffuso o faringite, occorre sospendere temporaneamente il trattamento, effettuare idonei tests batteriologici ed istituire subito un'adatta terapia antibiotica. Dopo la scomparsa dell'infezione si può riprendere il trattamento con Desferal.

In pazienti in terapia con Desferal per accumulo di alluminio e/o ferro sono stati segnalati raramente casi di zigomicosi, alcuni con esito fatale. Se si manifesta qualche segno o sintomo sospetto, il trattamento con Desferal deve essere interrotto, si devono eseguire tests micologici e istituire immediatamente un'idonea terapia. La zigomicosi può verificarsi anche in pazienti non in trattamento con Desferal; ciò indica che altri fattori (quali dialisi, diabete mellito, disturbi del bilancio acido-base, tumori ematologici, farmaci immunosoppressori, o compromissione del sistema immunitario) possono avere un ruolo nello sviluppo di questa infezione.

Colorazione dell'urina

L'escrezione del complesso col ferro può conferire all'urina una tinta rossastra.

Compromissione della funzionalità cardiaca con alte dosi di vitamina C

In pazienti con grave accumulo cronico di ferro è stato riportato un peggioramento della funzionalità cardiaca a seguito di uso contemporaneo di Desferal e alte dosi di vitamina C (oltre 500 mg/die). La disfunzione cardiaca è risultata reversibile con la sospensione della vitamina C. Quando Desferal e vitamina C vengono somministrati contemporaneamente, si devono osservare le seguenti precauzioni:

- non somministrare supplementi di vitamina C a pazienti con insufficienza cardiaca;
- iniziare il trattamento con vitamina C solo dopo un mese di regolare terapia con Desferal;
- somministrare vitamina C solo se il paziente è in regolare terapia con Desferal, possibilmente subito dopo l'installazione della pompa;
- non superare una dose giornaliera di 200 mg di vitamina C, in dosi frazionate;
- è consigliabile un monitoraggio della funzionalità cardiaca nel corso di tale terapia associata.

Pazienti trattati per accumulo cronico di alluminio

In pazienti con encefalopatia alluminio-correlata alte dosi di Desferal possono esacerbare una disfunzione neurologica (convulsioni), probabilmente a causa di un aumento improvviso dell'alluminio in circolo (vedere paragrafo 4.8). Desferal può precipitare l'insorgenza di demenza da dialisi. Per prevenire questo peggioramento neurologico si è rivelato utile un pretrattamento con clonazepam. Inoltre, il trattamento dell'accumulo di alluminio può determinare ipocalcemia ed un peggioramento dell'iperparatiroidismo.

Precauzioni per l'uso e la manipolazione

Desferal non deve essere somministrato a dosi più alte di quelle raccomandate. Non deve essere somministrato a concentrazioni superiori a 95 mg/ml per via sottocutanea poiché ciò aumenta il rischio di reazioni locali (vedere paragrafo 6.6).

Quando si deve utilizzare obbligatoriamente la via intramuscolare, può essere necessario impiegare concentrazioni maggiori per facilitare l'iniezione (vedere paragrafo 6.6).

Alla concentrazione raccomandata di 95 mg/ml, la soluzione ricostituita appare limpida, incolore o lievemente giallina. Si devono utilizzare solo soluzioni limpide. Soluzioni opache o torbide devono essere eliminate. La tecnica d'iniezione deve essere eseguita con attenzione.

Per infusioni sottocutanee l'ago non deve essere inserito troppo vicino al derma.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Un trattamento concomitante con Desferal e proclorperazina, un derivato fenotiazinico, può causare una temporanea alterazione della coscienza.

In pazienti con grave accumulo cronico di ferro, trattati contemporaneamente con Desferal ed alte dosi di vitamina C (oltre 500 mg/die), è stato osservato un peggioramento della funzionalità cardiaca (vedere paragrafo 4.4), per altro reversibile dopo sospensione della vitamina C.

I risultati dell'immagine con gallio 67 possono risultare distorti a causa della rapida escrezione urinaria del Desferal legato al gallio 67. E' consigliabile la sospensione di Desferal 48 ore prima della scintigrafia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili

In ogni caso i benefici per la madre devono essere soppesati con eventuali rischi per il bambino.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di deferoxamina in donne in gravidanza sono in numero limitato. Gli studi sugli animali (conigli) hanno mostrato una tossicità riproduttiva/teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per il feto e la madre non è noto. Deferoxamina deve essere usata durante la gravidanza solo se il beneficio atteso è superiore al potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se deferoxamina sia escreta nel latte materno. Poiché molti farmaci sono escreti nel latte umano, e a causa del potenziale di reazioni avverse al farmaco serie nei neonati/bambini allattati al seno, deve essere presa la decisione se astenersi dall'allattamento al seno o astenersi dall'uso del medicinale tenendo in considerazione l'importanza del medicinale per la madre.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Desferal compromette la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti che manifestino capogiri o altri disturbi del sistema nervoso centrale, o compromissione della vista o dell'udito, devono evitare di guidare autoveicoli o azionare macchinari (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco (Tabella 1) sono elencate secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi. All'interno di ciascuna classe per sistemi e organi, le reazioni avverse al farmaco sono riportate secondo la frequenza, con le reazioni più frequenti all'inizio. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse al farmaco sono presentate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la corrispondente classe di frequenza per ciascuna reazione avversa al farmaco è basata sulla seguente convenzione (CIOMS III): *molto comune* ($\geq 1/10$); *comune* ($\geq 1/100, < 1/10$); *non comune* ($\geq 1/1.000, < 1/100$); *raro* ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$); *molto raro* ($< 1/10.000$) comprese le segnalazioni isolate; *non nota* (quando non è possibile stimare in modo attendibile la frequenza delle reazioni avverse riportate dall'esperienza post-marketing perché queste segnalazioni si riferiscono a una popolazione di incerta numerosità).

Alcuni dei segni e sintomi riportati come effetti indesiderati possono essere anche manifestazioni della malattia di base (accumulo di ferro e/o alluminio).

Tabella 1 Reazioni avverse al farmaco (ADR) riportate negli studi clinici, nell'esperienza post-marketing e nelle prove di laboratorio

Infezioni ed infestazioni	
Raro:	Zigomicosi.
Molto raro:	Gastroenterite da Yersinia.
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	Patologie ematiche (comprese trombocitopenia, leucopenia).
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro:	Shock anafilattico, reazione anafilattica, angioedema.
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea.
Molto raro:	Disturbi neurologici compresi capogiri, encefalopatia*, neuropatia periferica, parestesia.
Non nota:	Convulsioni (vedere Note speciali in fondo).
Patologie dell'occhio	
Raro:	Perdita della visione, alterazione del campo visivo, degenerazione della retina, neurite ottica, cataratta, ridotta acutezza visiva, visione offuscata, cecità notturna, difetti del campo visivo, cromatopsia, opacità corneale.
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune:	Sordità neurosensoriale, tinnito.
Patologie vascolari	
Raro:	Ipotensione, tachicardia e shock**.
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Non comune:	Asma.
Molto raro:	Sindrome da distress respiratorio acuto, infiltrazione polmonare.
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Nausea.
Non comune:	Vomito, dolore addominale.
Molto raro:	Diarrea.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Orticaria.
Molto raro:	Rash generalizzato.
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia.

Comune:	Ritardo nella crescita, alterazioni ossee (displasia metafisaria **).
Non nota:	Spasmi muscolari.
Patologie renali e urinarie	
Non nota:	Insufficienza renale acuta, tubulopatia renale.
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Reazioni al sito di iniezione, dolore al sito di iniezione, tumefazione al sito di iniezione, stravasamento al sito di iniezione, eritema al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, croste al sito di iniezione.
Comune:	Febbre.
Non comune:	Reazioni al sito di iniezione, vescicole al sito di iniezione, edema al sito di iniezione, sensazione di bruciore al sito di iniezione.
Esami diagnostici	
Non nota:	Aumento della creatinina ematica
* precipitazione o esacerbazione della encefalopatia dialitica alluminio-correlata ** se non sono rispettate le raccomandazioni per la somministrazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4) *** a dosi alte e nei bambini piccoli (vedere paragrafo 4.4 e Note speciali in fondo)	

Note speciali

Sordità neurosensoriale e tinnito compaiono occasionalmente se le dosi si mantengono entro i livelli consigliati e se vengono ridotte in caso di caduta dei livelli di ferritina (il rapporto fra dose giornaliera media di Desferal e livelli sierici di ferritina deve essere inferiore a 0,025) (vedere paragrafo 4.4).

Le varie patologie dell'occhio sono rare, tranne che in caso di somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 4.4).

Un ritardo nella crescita e alterazioni ossee (es. displasia metafisaria) sono comuni in pazienti trattati con dosi superiori a 60 mg/kg, specialmente in quelli che iniziano la terapia chelante durante i primi tre anni di vita. Il rischio è considerevolmente ridotto con dosi di 40 mg/kg o inferiori.

Al sito di iniezione sono molto comuni: dolore, tumefazione, infiltrazione, eritema, prurito, escara/croste, mentre si manifestano occasionalmente vescicole, edema locale e sensazione di bruciore. Manifestazioni locali possono essere accompagnate da reazioni sistemiche come artralgia/mialgia (molto comuni); cefalea, orticaria, nausea e febbre (comuni); vomito, dolore addominale o asma (non comuni).

L'escrezione del complesso col ferro può conferire all'urina una colorazione rossastra.

Convulsioni sono state riportate principalmente nei pazienti dializzati con sovraccarico di alluminio (vedere paragrafo 4.4).

Rari casi di aumento delle transaminasi sono stati riportati nei pazienti che sono stati trattati con Desferal, tuttavia non è stata stabilita una causalità con il prodotto medicinale.

Pazienti trattati per accumulo cronico di alluminio

La terapia chelante con Desferal per l'accumulo di alluminio può determinare ipocalcemia ed un peggioramento dell'iperparatiroidismo (vedere paragrafo 4.4).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

L'involontaria somministrazione di una dose eccessiva di Desferal o un involontario bolo endovenoso/infusione endovenosa rapida possono essere associati con ipotensione, tachicardia e disturbi gastrointestinali; sono stati riportati anche un'acuta ma transitoria perdita della vista, afasia, agitazione, cefalea, nausea, bradicardia, come pure insufficienza renale acuta (vedere paragrafo 4.8). In pazienti con intossicazione marziale acuta e anche nei talassemici, in seguito a trattamento con dosi e.v. eccessivamente alte di Desferal, è stata descritta una sindrome da distress respiratorio acuto (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento

Non è noto un antidoto specifico. La somministrazione di Desferal deve essere interrotta e devono essere intrapresi idonei trattamenti sintomatici.

Desferal è dializzabile.

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agente chelante, codice ATC: V03AC01

Meccanismo d'azione

La deferoxamina (DFO) forma complessi prevalentemente con gli ioni di Fe e Al trivalenti: le costanti di formazione dei complessi sono rispettivamente 10^{31} e 10^{25} . L'affinità della DFO per gli ioni bivalenti come Fe^{++} , Cu^{++} , Zn^{++} , Ca^{++} è sostanzialmente minore (costante di formazione del complesso 10^{14} o inferiore). La chelazione avviene con rapporto molare 1:1, vale a dire che 1 g di DFO può teoricamente legare 85 mg di ferro trivalente o 41 mg di alluminio trivalente. Grazie alle sue proprietà chelanti, la DFO può legare il ferro libero sia quello nel plasma che nelle cellule, formando il complesso ferriossamina (FO). L'escrezione urinaria di FO deriva soprattutto dal turnover del ferro plasmatico, mentre il ferro presente nelle feci riflette soprattutto la chelazione intraepatica. Il ferro può essere chelato dalla ferritina e dall'emosiderina, ma è relativamente basso a concentrazioni di DFO clinicamente rilevanti. La DFO non mobilizza, però, il ferro contenuto nella transferrina, nell'emoglobina od in altre sostanze contenenti un gruppo eme. La DFO può anche mobilizzare e chelare l'alluminio, formando un complesso alluminossamina (AIO).

Effetti farmacodinamici

Poichè entrambi i complessi (FO e AIO) sono escreti completamente, la DFO favorisce l'escrezione del ferro e dell'alluminio per via urinaria e fecale, riducendo così i depositi patologici di ferro o alluminio negli organi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La DFO è rapidamente assorbita dopo somministrazione intramuscolare in bolo o infusione

sottocutanea lenta, ma è solo scarsamente assorbita dal tratto gastrointestinale in presenza di mucosa intatta. La biodisponibilità assoluta è inferiore al 2% dopo somministrazione orale di 1 g di DFO. Se somministrata nel fluido dialitico, la DFO viene assorbita nel corso di una dialisi peritoneale.

Distribuzione

In soggetti sani si sono registrati picchi di concentrazione plasmatica di 15,5 $\mu\text{mol/l}$ (8,7 $\mu\text{g/ml}$) 30 minuti dopo un'iniezione intramuscolare di 10 mg/kg di DFO. Un'ora dopo l'iniezione il picco di concentrazione della FO era di 3,7 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Dopo un'infusione endovenosa di 2000 mg (circa 29 mg/kg) di DFO a volontari sani per 2 ore, si sono raggiunte allo steady-state concentrazioni medie di 30,5 $\mu\text{mol/l}$ di DFO; la distribuzione di DFO è molto rapida, con un'emivita media di distribuzione di 0,4 ore. In vitro, meno del 10% di DFO è legato alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

Dall'urina dei pazienti con accumulo di ferro sono stati isolati ed identificati 4 metaboliti della DFO. Con la DFO si verificano le seguenti reazioni di biotrasformazione: transaminazione e ossidazione con formazione di un metabolita acido, beta-ossidazione sempre con formazione di un metabolita acido, decarbossilazione e N-idrossilazione con formazione di un metabolita neutro.

Eliminazione

Nei soggetti sani la DFO e la FO hanno eliminazione bifasica dopo somministrazione per via intramuscolare; per la DFO l'emivita di distribuzione apparente è di 1 ora, mentre per la FO è di 2,4 ore. L'emivita terminale apparente è di 6 ore per entrambe. Il 22% della dose iniettata compare nelle urine, entro 6 ore dall'iniezione, come DFO e l'1% come FO.

Caratteristiche nei pazienti

In pazienti con emocromatosi si sono riscontrati livelli di picco plasmatici per la DFO di 7,0 $\mu\text{mol/l}$ (3,9 $\mu\text{g/ml}$) e per la FO di 15,7 $\mu\text{mol/l}$ (9,6 $\mu\text{g/ml}$) un'ora dopo l'iniezione intramuscolare di 10 mg/kg di DFO. In questi pazienti l'emivita di eliminazione di DFO e FO era rispettivamente di 5,6 e 4,6 ore. Dopo 6 ore dall'iniezione, il 17% della dose era escreta con l'urina come DFO e il 12% come FO.

In pazienti con talassemia un'infusione endovenosa continua di 50 mg/kg/24 ore di DFO ha determinato allo steady-state livelli plasmatici di DFO di 7,4 $\mu\text{mol/l}$ (4,1 $\mu\text{g/ml}$). L'eliminazione della DFO dal plasma era bifasica, con una emivita media di distribuzione di 0,28 ore e un'emivita terminale apparente di 3 ore. La clearance plasmatica totale era 0,5 l/h/kg e il volume di distribuzione allo steady-state era calcolato di 1,35 l/kg. L'esposizione al principale metabolita che legava il ferro era di circa il 54% di quella della DFO in termini di AUC. L'emivita di eliminazione monoesponenziale apparente del metabolita era di 1,3 ore.

In pazienti dializzati per insufficienza renale sottoposti ad infusione endovenosa con 40 mg/kg di DFO per un'ora, la concentrazione plasmatica alla fine dell'infusione era di 152 $\mu\text{mol/l}$ (85,2 $\mu\text{g/ml}$), se l'infusione avveniva nel periodo interdialitico. La concentrazione plasmatica di DFO era fra il 13% ed il 27% inferiore, se l'infusione avveniva durante la dialisi. Comunque, in entrambi i casi, le concentrazioni erano di 7,0 $\mu\text{mol/l}$ (4,3 $\mu\text{g/ml}$) per FO, e di 2-3 $\mu\text{mol/l}$ (1,2-1,8 $\mu\text{g/ml}$) per AIO. Al termine dell'infusione, la concentrazione plasmatica di DFO scendeva rapidamente, con un'emivita di 20 minuti. Una frazione minore della dose veniva eliminata con un'emivita più lunga di 14 ore. Le concentrazioni plasmatiche di AIO continuavano ad aumentare fino alla 48^a ora dopo l'infusione, raggiungendo valori di circa 7 $\mu\text{mol/l}$ (4 $\mu\text{g/ml}$). In seguito alla dialisi la concentrazione plasmatica di AIO scendeva a 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (1,3 $\mu\text{g/ml}$).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La somministrazione sottocutanea di alte dosi di DFO in ratto, cane e gatto per diverse settimane ha indotto opacità del cristallino con formazione di cataratta.

La DFO non ha evidenziato effetti genotossici/mutageni nei test effettuati in vitro (Ames Test) e in vivo (test del micronucleo nel ratto). Non sono stati eseguiti studi di carcinogenesi a lungo termine.

Nel topo e nel ratto la DFO sembra non avere attività teratogena. Nei feti di coniglio, esposti nell'utero solo a dosi tossiche per le madri, si sono riscontrate alcune malformazioni dello scheletro assiale. Sebbene i risultati di questo studio siano considerati di carattere preliminare, non si può escludere la teratogenicità indotta da DFO nel coniglio alle condizioni sperimentali impiegate (vedere paragrafo 4.6).

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Una fiala solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili 5 ml.

6.2. Incompatibilità

- Soluzione di eparina iniettabile.
- Non si deve usare una soluzione fisiologica salina (0,9%) come solvente per la polvere; comunque, dopo la ricostituzione di Desferal con acqua per preparazioni iniettabili, essa può essere impiegata per ulteriori diluizioni.

6.3. Periodo di validità

3 anni

Stabilità della soluzione ricostituita

Un flacone deve essere utilizzato per una sola somministrazione. Il prodotto deve essere utilizzato immediatamente dopo la ricostituzione (il trattamento deve iniziare entro 3 ore). Quando la ricostituzione è effettuata in condizioni convalidate di asetticità, il prodotto può essere conservato a temperatura ambiente ($\leq 23^{\circ}\text{C}$) per un massimo di 24 ore prima della somministrazione.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare i flaconi di polvere per soluzione iniettabile a temperatura superiore a 25°C . Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in vetro chiaro da 7,5 ml con chiusura in gomma, contenenti 500 mg di polvere per soluzione iniettabile e fiale di vetro chiaro da 5 ml.

Scatola da 10 flaconi da 500 mg + 10 fiale di solvente da 5 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per via parenterale, il farmaco deve essere utilizzato sotto forma di una soluzione di 95 mg/ml in acqua per preparazioni iniettabili, tranne che per la somministrazione per via intramuscolare dove può rendersi necessaria una concentrazione maggiore. La preparazione della soluzione iniettabile è riportata in Tabella 2 per la somministrazione sottocutanea ed endovenosa e in Tabella 3 per la somministrazione intramuscolare. Dopo aver iniettato il quantitativo appropriato di acqua per preparazioni iniettabili nel flacone contenente Desferal polvere, agitare bene il flacone. Si devono

usare solo soluzioni limpide e incolori o lievemente gialline (vedere anche paragrafo 4.4).

Tabella 2: Preparazione per somministrazione sottocutanea e endovenosa

Ricostituzione di Desferal con acqua per preparazioni iniettabili sterile			
Dimensione del flacone	Quantitativo di acqua per preparazioni iniettabili sterile necessaria per la ricostituzione	Contenuto totale di farmaco dopo la ricostituzione	Concentrazione finale per ml dopo la ricostituzione
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

Tabella 3: Preparazione per somministrazione intramuscolare

Ricostituzione di Desferal con acqua per preparazioni iniettabili sterile			
Dimensione del flacone	Quantitativo di acqua per preparazioni iniettabili sterile necessaria per la ricostituzione	Contenuto totale di farmaco dopo la ricostituzione	Concentrazione finale per ml dopo la ricostituzione
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml

Dopo la ricostituzione la soluzione di 95 mg/ml di Desferal può essere ulteriormente diluita con i normali liquidi per infusione (NaCl allo 0,9%, glucosio al 5%, soluzione di Ringer, Ringer lattato, soluzioni per dialisi peritoneale quali Dianeal 137 Glucosio 2,27%, Dianeal PD4 Glucosio 2,27% e CAPD/DPCA 2000 Glucosio 1,5%).

Per il test di infusione al Desferal ed il trattamento dell'accumulo cronico di alluminio, i 5,3 ml di soluzione di Desferal contenuti nel flacone da 500 mg rappresentano una dose adeguata per un paziente del peso di 100 kg (5 mg/kg). A seconda del peso reale di ogni paziente, si toglie dal flacone la quantità adatta di soluzione di Desferal e la si aggiunge a 150 ml di soluzione salina allo 0,9% (NaCl).

Desferal disciolto può essere anche aggiunto alla soluzione di dialisi e somministrato per via intraperitoneale a pazienti in CAPD o CCPD.

Nell'accumulo cronico di ferro, l'uso di Desferal mediante una pompa portatile per infusione è descritto anche nel foglio illustrativo per il paziente.

1. Aspirare l'acqua per preparazioni iniettabili in una siringa.
2. Pulire il tappo di gomma del flacone di Desferal con alcool e iniettare il contenuto della siringa nel flacone.
3. Agitare bene il flacone per dissolvere la polvere.
4. Aspirare la soluzione così ottenuta nella siringa.
5. Attaccare il tubo di estensione alla siringa, connettendolo all'ago a farfalla e riempire lo spazio vuoto nel tubo con la soluzione contenuta nella siringa.
6. Collocare la siringa nella pompa per infusione.
7. Per l'infusione, l'ago a farfalla può essere inserito sotto la cute di addome, braccio, parte superiore della gamba o coscia. E' importante pulire prima molto accuratamente la pelle con alcool. Inserire poi saldamente l'ago, fino alle ali, in una piega della pelle che viene formata dall'altra mano libera. Muovendo l'ago, il suo apice dovrebbe muoversi liberamente. Se non si muove liberamente, l'apice dell'ago può essere troppo vicino alla pelle. Ripetere l'operazione in un luogo diverso, dopo averlo pulito con alcool.
8. Fissare l'ago con del nastro adesivo.
9. Generalmente i pazienti portano la pompa a contatto del corpo impiegando una cintura o una fondina a tracolla. Molti pazienti considerano più conveniente l'utilizzo durante la notte.

Smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7 TITOLARE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novartis Farma S.p.A.
Largo Umberto Boccioni 1
21040 Origgio VA
Italia

8 NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A.I.C. 020417022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 13 febbraio 1965
Data del rinnovo più recente: 01 giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco