

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deferoxamina noridem 2 g polvere per soluzione iniettabile o infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene deferoxamina mesilato 2 g.

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

3. Forma FARMACEUTICA

Polvere liofilizzata sterile disponibile in fiale contenenti 2 g di deferoxamina mesilato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento del sovraccarico cronico di ferro, come ad esempio:
 - Emosiderosi trasfusionale in pazienti che ricevono trasfusioni periodiche (ad. es., talassemia maggiore).
 - Emocromatosi primaria e secondaria in pazienti in cui la presenza di disturbi concomitanti (ad. es., anemia grave, ipoproteinemia, insufficienza renale o cardiaca) impediscono l'impiego della flebotomia.
- Trattamento dell'avvelenamento acuto da ferro.
- Per la diagnosi della malattia da accumulo di ferro e di alcune anemie.
- Per il sovraccarico di alluminio in pazienti in terapia di mantenimento con dialisi per insufficienza renale terminale in cui le misure preventive (ad. es., osmosi inversa) non hanno avuto successo e con malattia ossea da alluminio confermata e/o anemia, encefalopatia da dialisi e per la diagnosi del sovraccarico da alluminio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La deferoxamina mesilato può essere somministrata per via intramuscolare, endovenosa o sottocutanea. Quando viene somministrata per via sottocutanea l'ago non deve essere inserito troppo vicino al derma.

Il farmaco deve essere utilizzato preferibilmente sottoforma di soluzione al 10%, dissolvendo il contenuto di una fiala da 2 g in 20 ml di acqua per iniezione.

La soluzione al 10% di deferoxamina può essere diluita mediante soluzioni per infusioni usate di routine (infusione di cloruro di sodio allo 0,9%, infusione di destrosio al 5%, combinazione di soluzioni per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% e di destrosio al 5%, soluzione di Ringer lattato), sebbene queste soluzioni non debbano essere usate come solventi per la sostanza in polvere.

Inoltre, è possibile aggiungere la deferoxamina disciolta in soluzione al liquido della dialisi e somministrarla per via intraperitoneale ai pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o in dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD).

Trattamento dell'avvelenamento acuto da ferro

Adulti e bambini:

La deferoxamina viene somministrata per via parenterale. La deferoxamina è una terapia aggiuntiva alle misure standard generalmente adottate per trattare l'avvelenamento acuto da ferro. È importante iniziare il trattamento il più presto possibile.

È necessario considerare il trattamento parenterale con deferoxamina in caso di una delle seguenti situazioni:

- Tutti i pazienti sintomatici esibiscono più di un episodio correlato a sintomi transitori e di lieve entità (ad es., più di un episodio di emesi o più di un episodio di feci molli).
- Pazienti con segni di letargia, dolore addominale intenso, ipovolemia o acidosi.
- Pazienti con esami radiografici dell'addome che dimostrano la presenza di numerose radiopacità (quasi tutti questi pazienti vanno incontro successivamente ad avvelenamento sintomatico da ferro).
- Tutti i pazienti sintomatici con livelli di ferro sierico superiori a 300-350 µg/dl indipendentemente dalla capacità totale di legare il ferro (TIBC). Inoltre, è stato consigliato di impiegare un approccio conservativo senza terapia con deferoxamina o con terapia di prova quando i livelli di ferro sierico raggiungono valori di 300-500 µg/dl in pazienti asintomatici, oltre che nei pazienti con emesi o diarrea non ematiche e autolimitanti in assenza di altri sintomi.

La dose e la via di somministrazione dipendono dalla severità dell'avvelenamento.

Dosaggio:

La somministrazione endovenosa continua di deferoxamina rappresenta la via di somministrazione preferenziale e la velocità di infusione raccomandata è di 15 mg/kg/h. La velocità viene ridotta non appena possibile, generalmente dopo 4-6 ore, in modo che la dose endovenosa totale non superi la dose raccomandata di 80 mg/kg in un periodo di 24 ore.

Tuttavia, se non è possibile effettuare un'infusione endovenosa e se viene usata la via intramuscolare, la dose normale è di 2 g per gli adulti e di 1 g per i bambini, somministrata in un'unica iniezione intramuscolare.

La decisione di interrompere la terapia con deferoxamina deve essere di tipo clinico; tuttavia, si pensa che i criteri indicati di seguito possano rappresentare dei requisiti idonei all'interruzione della somministrazione di deferoxamina. La terapia chelante deve proseguire fino a quando non vengono soddisfatti tutti i seguenti criteri:

- Devono essere assenti segni e sintomi di avvelenamento sistemico da ferro (ad es., assenza di acidosi, nessun peggioramento dell'epatotossicità).
- Preferibilmente, il livello corretto del ferro sierico dovrebbe essere normale o basso (quando i livelli di ferro scendono sotto 100 µg/dl). Considerato che in laboratorio non è possibile misurare accuratamente la concentrazione di ferro sierico in presenza di deferoxamina, è accettabile interrompere la terapia con deferoxamina quando tutti gli altri criteri sono stati soddisfatti, se la concentrazione di ferro sierico misurata non è elevata.

- È necessario ripetere le radiografie addominali nei pazienti in cui inizialmente sono state osservate radiopacità multiple per verificare che siano scomparse, prima di interrompere la terapia con deferoxamina, poiché possono servire come indicatore dell'assorbimento continuo di ferro.

- Se con la terapia con deferoxamina il paziente inizialmente sviluppa urine di colore rosso-brunastro, il colore delle urine dovrebbe tornare normale prima di interrompere la somministrazione di deferoxamina (l'assenza del colore rosso-brunastro da sola non è sufficiente per indicare la necessità di interrompere la terapia con deferoxamina).

L'efficacia del trattamento dipende da un'adeguata produzione di urina, che consente di eliminare il complesso di ferro (ferrioxamina) dall'organismo. Pertanto, se si sviluppano oliguria o anuria, per eliminare la ferrioxamina può essere necessaria la dialisi peritoneale o l'emodialisi.

È importante notare che il livello di ferro sierico può aumentare rapidamente quando il ferro viene rilasciato dai tessuti.

In teoria, 100 mg di deferoxamina possono chelare 8,5 mg di ione ferrico.

Sovraccarico cronico di ferro

L'obiettivo principale della terapia *nei pazienti con sovraccarico di ferro non complicato da effetti tossici* è il raggiungimento dell'equilibrio della concentrazione del ferro e la prevenzione dell'emosiderosi, mentre *nei pazienti con sovraccarico di ferro grave* è preferibile ottenere un bilancio negativo del ferro, per ridurre gradualmente le riserve accumulate di ferro in eccesso e prevenirne gli effetti tossici.

Adulti e bambini:

La terapia con deferoxamina deve essere avviata dopo le prime 10-20 trasfusioni di sangue o quando i livelli di ferritina sierica raggiungono 1.000 ng/ml, un valore che indica la saturazione della transferrina. Il dosaggio e la modalità di somministrazione devono essere corretti individualmente in base al grado di sovraccarico di ferro.

Il sovraccarico di ferro o l'impiego di dosi eccessive di deferoxamina possono causare un ritardo della crescita. Se la chelazione viene avviata prima dei 3 anni di età, è necessario monitorare attentamente la crescita e la dose media giornaliera non deve superare 40 mg/kg. (vedere paragrafo 4.4).

Dose:

utilizzare la dose efficace più bassa possibile. La dose media giornaliera è probabilmente da 20 a 60 mg/kg/die. I pazienti con livelli di ferritina inferiori a 2.000 ng/ml richiedono circa 25 mg/kg/die mentre quelli con livelli da 2.000 a 3.000 ng/ml richiedono circa 35 mg/kg/die. Dosi più elevate devono essere utilizzate solo se i benefici per il paziente superano il rischio di effetti indesiderati.

I pazienti con livelli di ferritina sierica più elevati richiedono fino a 55 mg/kg/die. Non è consigliabile superare periodicamente una dose media di 50 mg/kg/die, tranne quando è necessario impiegare una chelazione molto intensa nei pazienti che hanno completato la crescita. Se i valori di ferritina scendono sotto 1.000 ng/ml, il rischio di tossicità da deferoxamina aumenta; pertanto, è particolarmente importante monitorare questi pazienti e a volte considerare la riduzione della dose totale settimanale.

Per valutare la terapia chelante inizialmente è necessario monitorare quotidianamente l'escrezione urinaria di ferro nelle 24 ore. Iniziando con una dose giornaliera di 500 mg, è necessario aumentare la dose fino a raggiungere il plateau dell'escrezione di ferro. Una volta stabilita la dose appropriata è possibile valutare il tasso di escrezione urinaria di ferro a intervalli di qualche settimana.

In alternativa, la dose media giornaliera può essere corretta in base al valore di ferritina, per mantenere l'indice terapeutico ad un valore inferiore a 0,025 (dose media giornaliera in mg/kg di deferoxamina divisa per il livello di ferritina sierica in µg/l inferiore a 0,025).

Modalità di somministrazione:

Un'infusione sottocutanea lenta eseguita tramite una pompa per infusione leggera e portatile ed effettuata nell'arco di 8-12 ore risulta efficace e particolarmente conveniente per i pazienti in grado di deambulare. È possibile ottenere un'ulteriore aumento dell'escrezione di ferro effettuando l'infusione della stessa dose giornaliera in un periodo di 24 ore. I pazienti devono essere trattati 5-7 volte alla settimana a seconda del grado di sovraccarico di ferro. La deferoxamina non è formulata per la somministrazione sottoforma di bolo sottocutaneo.

Poiché le infusioni sottocutanee sono maggiormente efficaci, le iniezioni intramuscolari vengono impiegate solo quando non è possibile utilizzare le infusioni sottocutanee.

La deferoxamina può essere somministrata tramite infusione endovenosa durante una trasfusione di sangue.

Poiché durante la trasfusione di sangue è possibile somministrare solo una quantità ridotta di deferoxamina per infusione endovenosa, il beneficio clinico risulta limitato.

La soluzione di deferoxamina non deve essere iniettata direttamente nella sacca del sangue, ma deve essere aggiunta alla flebo di somministrazione del sangue tramite un raccordo a "Y" collocato accanto al sito di iniezione nella vena. Come negli altri casi, per somministrare la deferoxamina è necessario utilizzare la pompa del paziente. A pazienti e infermieri deve essere indicato di non aumentare la velocità di infusione, poiché la somministrazione di un bolo endovenoso di deferoxamina può causare vampate, ipotensione e collasso acuto (vedere paragrafo 4.4).

Si consiglia di impiegare l'infusione endovenosa continua nei pazienti in cui non è possibile impiegare l'infusione sottocutanea continua e in quelli con problemi cardiaci secondari a sovraccarico di ferro. Quando è necessario utilizzare una chelazione intensa (EV) è consigliabile misurare periodicamente l'escrezione urinaria di ferro nelle 24 ore, correggendo la dose di conseguenza. Quando viene impiegata una chelazione intensa è possibile utilizzare sistemi endovenosi impiantabili.

È necessario prestare attenzione quando viene lavata la flebo per evitare l'infusione improvvisa di della deferoxamina residua che potrebbe essere presente nello spazio morto della flebo, poiché potrebbe causare vampate, ipotensione e collasso acuto (vedere paragrafo 4.4).

Diagnosi della malattia da accumulo di ferro e di alcune anemie

Il test della deferoxamina per il sovraccarico di ferro si basa sul principio che i soggetti normali eliminano quotidianamente solo una frazione di un milligrammo di ferro nelle urine e che un'iniezione intramuscolare standard di 500 mg di deferoxamina non aumenta tale quantità al di sopra di 1 mg (18 µmol). Tuttavia, nelle malattie da accumulo di ferro l'aumento può superare anche 1,5 mg (27 µmol). È importante tenere presente che il test fornisce risultati affidabili solo in presenza di una funzione renale normale.

La deferoxamina viene somministrata tramite l'iniezione intramuscolare di una dose da 500 mg. L'urina viene raccolta per un periodo di 6 ore e ne viene misurato il contenuto di ferro.

L'escrezione di 1-1,5 mg (18-27 µmol) di ferro in questo periodo di 6 ore è indicativo di un sovraccarico di ferro; un valore superiore a 1,5 mg (27 µmol) può essere considerato patologico.

Trattamento del sovraccarico di alluminio in pazienti con insufficienza renale terminale

Ai pazienti deve essere somministrata deferoxamina se:

- Sono presenti sintomi o segni di insufficienza d'organo associata a sovraccarico di alluminio.
- Sono sintomatici ma hanno livelli sierici di alluminio costantemente superiori a 60 ng/ml associati ad un risultato positivo del test della deferoxamina (vedere di seguito), in particolare se in occasione di una biopsia ossea vengono osservati i segni di una malattia ossea da alluminio.

I complessi di ferro e alluminio con la deferoxamina sono dializzabili. Nei pazienti con insufficienza renale è possibile aumentarne l'eliminazione tramite la dialisi.

Adulti e bambini:

Pazienti in terapia di mantenimento con emodialisi o emofiltrazione: 5 mg/kg una volta alla settimana. Pazienti con livelli di alluminio sierici dopo il test con la deferoxamina fino a 300 ng/ml: somministrare deferoxamina sottoforma di infusione EV lenta negli ultimi 60 minuti di una sessione di dialisi (per ridurre la perdita di farmaco libero nel dialisato).

Pazienti con livelli di alluminio sierici dopo il test con la deferoxamina superiori a 300 ng/ml: somministrare deferoxamina sottoforma di infusione EV lenta 5 ore prima della sessione di dialisi.

Quattro settimane dopo il completamento di un corso di tre mesi di deferoxamina è necessario eseguire un test di infusione di deferoxamina seguito un mese più tardi da un secondo test. Un aumento dell'alluminio sierico non superiore a 50 ng/ml sopra il valore basale misurato in due test di infusione successivi indica che un ulteriore trattamento con deferoxamina non è necessario.

Pazienti in terapia con CAPD o CCPD: 5 mg/kg una volta alla settimana prima della sostituzione finale della giornata. In questi pazienti si consiglia di usare la via intraperitoneale. Tuttavia, la deferoxamina può essere somministrata anche per via IM, per infusione lenta EV o SC.

Diagnosi del sovraccarico di alluminio in pazienti con insufficienza renale terminale

Viene consigliato di eseguire un test di infusione di deferoxamina nei pazienti con livelli sierici di alluminio > 60 ng/ml associati a livelli di ferritina sierica >100 ng/ml.

Poco prima di iniziare la sessione di emodialisi viene prelevato un campione di sangue per determinare il livello basale dell'alluminio sierico.

Negli ultimi 60 minuti della sessione di emodialisi viene somministrata una dose di 5 mg/kg tramite infusione endovenosa lenta.

All'inizio della sessione di emodialisi successiva (44 ore dopo l'infusione di deferoxamina sopra menzionata) viene prelevato un secondo campione di sangue per misurare nuovamente il livello di alluminio sierico.

Un aumento dell'alluminio sierico di oltre 150 ng/ml sopra il valore basale è indicativo di un sovraccarico di alluminio. È importante notare che un risultato negativo del test non permette di escludere completamente la possibilità di un sovraccarico di alluminio.

In teoria, 100 mg di deferoxamina sono in grado di legare 4,1 mg di Al³⁺.

Uso nei pazienti anziani

In generale, è necessario prestare attenzione nella scelta della dose nei pazienti anziani e solitamente è consigliabile iniziare con la dose minima dell'intervallo di dosaggio, poiché questa dose risulta più idonea alla maggiore frequenza della

riduzione della funzione epatica, renale o cardiaca e della presenza di malattie concomitanti o della terapia con altri farmaci.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla deferoxamina mesilato, tranne quando è possibile desensibilizzare i pazienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La deferoxamina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale, poiché i complessi metallici vengono escreti attraverso i reni. In questi pazienti la dialisi aumenta l'eliminazione del ferro e dell'alluminio chelati.

Se utilizzata da sola, la deferoxamina può esacerbare la disfunzione neurologica nei pazienti con encefalopatia da alluminio. Questo deterioramento (manifestato sottoforma di convulsioni) è probabilmente associato ad un aumento rapido dell'alluminio a livello cerebrale secondario all'aumento dei livelli in circolo. È stato dimostrato che il pre-trattamento con clonazepam fornisce protezione contro questo problema. Inoltre, il trattamento del sovraccarico di alluminio può portare ad una riduzione del calcio sierico e ad un peggioramento dell'iperparatiroidismo.

Il trattamento con deferoxamina per via endovenosa deve essere eseguito esclusivamente sottoforma di infusioni lente. L'infusione endovenosa rapida può causare ipotensione e shock (ad es., vampate, tachicardia, collasso e orticaria).

La deferoxamina non deve essere somministrata per via sottocutanea a concentrazioni e/o dosi superiori a quelle raccomandate, poiché è più frequente la comparsa di irritazione locale a livello del sito di iniezione.

I pazienti affetti da sovraccarico di ferro sono particolarmente sensibili alle infezioni. È stato a volte riferito che la deferoxamina favorisce lo sviluppo di infezioni, come quelle da *Yersinia enterocolitica* e *Y.*

pseudotuberculosis. Se i pazienti sviluppano febbre con faringite, dolore addominale diffuso o enterite/enterocolite, è necessario interrompere la terapia con deferoxamina e avviare il trattamento con antibiotici. Una volta eliminata l'infezione è possibile riprendere la terapia con deferoxamina.

Nei pazienti che ricevono la deferoxamina per il sovraccarico di alluminio e/o di ferro, raramente è stata riferita la comparsa di mucormicosi (una grave infestazione fungina), che in alcuni casi si è rivelata fatale. Se compaiono i segni o i sintomi caratteristici, è necessario interrompere il trattamento con deferoxamina, eseguire i test micologici e avviare immediatamente il trattamento appropriato. La mucormicosi è stata riportata nei pazienti in dialisi che non ricevevano la deferoxamina, e pertanto non è stato stabilito alcun nesso causale con l'utilizzo del farmaco.

Nel corso di terapie prolungate con deferoxamina sono stati riportati casi di disturbi della vista e dell'udito. In particolare, questo si è verificato nei pazienti in terapia con dosi più alte di quelle raccomandate o nei pazienti con bassi livelli di ferritina sierica. I pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi di mantenimento e con bassi livelli di ferritina possono essere particolarmente a rischio di sviluppare reazioni avverse; la comparsa di sintomi oculari è stata osservata anche dopo una sola dose di deferoxamina. Di conseguenza, è importante eseguire test oftalmologici e audiologici prima dell'avvio della terapia a lungo termine con deferoxamina e a intervalli di 3 mesi durante il trattamento. Nei pazienti con talassemia è possibile ridurre il rischio di alterazioni dell'udito mantenendo il rapporto tra dose media giornaliera (mg/kg di deferoxamina) e la ferritina sierica ($\mu\text{g/l}$) sotto il valore di 0,025. Si consiglia di condurre un esame oftalmologico approfondito (misurazione del campo visivo, esame del fondo dell'occhio e test sulla visione dei colori tramite tavole pseudoisocromatiche e il test dei colori di Farnsworth D-15, l'esame con la lampada a fessura, studi sul potenziale visivo evocato).

Se compaiono alterazioni della vista o dell'udito è necessario interrompere il trattamento con deferoxamina. Questi problemi sono in genere reversibili. Se la terapia con deferoxamina viene ripresa successivamente ad una dose più bassa è necessario effettuare un monitoraggio attento delle funzioni visive e uditive, tenendo particolarmente presente il rapporto rischi/benefici.

Anche l'impiego di dosi inappropriatamente elevate di deferoxamina nei pazienti con bassi livelli di ferritina o nei bambini piccoli (< 3 anni di età all'inizio del trattamento) è stato associato ad un ritardo della crescita; in alcuni casi la riduzione della dose permette di riportare la velocità di crescita ai livelli pre-trattamento. Nei bambini sono consigliati controlli dell'altezza e del peso corporeo effettuati ogni tre mesi.

Il ritardo della crescita, se associato a dosi eccessive di deferoxamina, deve essere distinto dal ritardo della crescita da sovraccarico di ferro. Il ritardo della crescita associato all'uso di deferoxamina è raro se la dose viene mantenuta sotto i 40 mg/kg; se il ritardo della crescita è associato a dosi superiori a questo valore, la riduzione della dose dovrebbe permettere di tornare ad una velocità di crescita normale, sebbene l'altezza normale in età adulta non venga più raggiunta.

Nei pazienti con intossicazione acuta da ferro e nei pazienti con talassemia (vedere paragrafo 4.8) è stata descritta una sindrome con difficoltà respiratorie in seguito a trattamento con dosi EV eccessive di deferoxamina. Per questo motivo è consigliabile non superare le dosi giornaliere raccomandate.

È importante notare che la deferoxamina influenza i livelli di alluminio e, qualora venisse somministrata contemporaneamente eritropoietina, è necessario modificare il dosaggio di quest'ultima.

Nei pazienti con sovraccarico di ferro cronico grave è stato riportato un peggioramento della funzione cardiaca in seguito al trattamento combinato con deferoxamina e dosi elevate di vitamina C (più di 500 mg al giorno negli adulti). La disfunzione cardiaca era reversibile in seguito all'interruzione della terapia con vitamina C. È necessario prendere le seguenti precauzioni quando la vitamina C e la deferoxamina vengono usate contemporaneamente:

- Non impiegare l'integrazione con vitamina C nei pazienti con insufficienza cardiaca.
- Avviare l'integrazione con vitamina C solo dopo un trattamento iniziale regolare di un mese con deferoxamina.
- Somministrare vitamina C solo se il paziente riceve periodicamente deferoxamina, possibilmente subito dopo avere preparato la pompa per infusione.
- Non superare una dose giornaliera di vitamina C di 200 mg negli adulti, somministrata in dosi suddivise.

Durante la terapia combinata è consigliabile il monitoraggio clinico della funzione cardiaca.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione orale di vitamina C (fino ad un massimo di 200 mg al giorno suddivisi in più dosi) può servire a migliorare l'escrezione del complesso di ferro in risposta alla deferoxamina; dosi maggiori di vitamina C non riescono a produrre un effetto aggiuntivo. Durante questa terapia combinata è consigliabile effettuare il monitoraggio della funzione cardiaca. La vitamina C deve essere somministrata solo se il paziente riceve regolarmente la deferoxamina e non deve essere somministrata nel primo mese di terapia. Nei pazienti con malattia da accumulo di ferro cronica grave che ricevono un trattamento combinato con deferoxamina e dosi elevate di vitamina C (più di 500 mg al giorno) è stata osservata la presenza di un peggioramento della funzione cardiaca, reversibile in seguito all'interruzione della terapia con vitamina C. Pertanto, nei pazienti con insufficienza cardiaca non deve essere impiegata l'integrazione di vitamina C.

La deferoxamina non deve essere utilizzata in combinazione con la proclorperazina (un derivato della fenotiazina), poiché può provocare perdita di coscienza prolungata.

La diagnostica per immagini che fa uso del gallio può fornire immagini distorte a causa della rapida escrezione urinaria del radiomarcatore legato alla deferoxamina. Si consiglia di interrompere la terapia con deferoxamina nelle 48 ore prima della scintigrafia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La deferoxamina mesilato ha causato effetti teratogeni negli animali in gravidanza. (vedere anche paragrafo 5.3.)

Allattamento

Non è noto se la deferoxamina mesilato viene escreta nel latte materno.

La deferoxamina mesilato non deve essere somministrata nelle donne in gravidanza o in allattamento, tranne quando, in base al giudizio del medico, i benefici previsti per la madre sono maggiori dei rischi potenziali per il bambino. Questo è particolarmente valido per il primo trimestre di gravidanza.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto della deferoxamina mesilato sulla fertilità

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

I pazienti che vanno incontro ad effetti sul SNC, come vertigini o alterazione di vista o udito, devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Frequenza stimata: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (\geq da $1/100$ a $< 1/10$), poco comuni (\geq da $1/1.000$

\leq a $1/100$), rari (\geq da $1/10.000$ \leq a 1.000), molto rari ($\leq 1/10.000$) inclusi i casi isolati.

Alcuni segni e sintomi riportati come effetti indesiderati possono essere anche manifestazioni di una malattia concomitante (sovraccarico di ferro e/o di alluminio).

Osservazioni particolari

Nella sede dell'iniezione compaiono molto comunemente dolore, tumefazione, infiltrazione, eritema, prurito ed escare/croste. Le reazioni meno comuni comprendono vescicole, edema localizzato e ustioni. Le manifestazioni locali possono essere accompagnate da reazioni sistemiche come artralgia/mialgia (molto comuni), cefalea (comune), orticaria (comune), nausea (comune), piressia (comune), vomito (non comune) o dolore addominale (non comune) o asma (non comune).

Patologie del sistema immunitario

Molto rare: shock anafilattico, reazioni anafilattiche, edema angioneurotico.

Patologie dell'occhio

Rare: perdita della vista, scotoma, degenerazione retinica, neurite ottica, cataratta (riduzione dell'acutezza visiva), offuscamento della vista, cecità notturna, difetti del campo visivo, cromatopsia (alterazione della visione dei colori), opacità corneali, (vedere paragrafo 4.4). Le patologie oculari sono rare, tranne in caso di dosi elevate.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: sordità neurosensoriale, tinnito (vedere paragrafo 4.4). L'osservazione delle linee guida sul dosaggio permette di minimizzare il rischio di effetti collaterali uditivi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto rare: eritema generalizzato.

Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo

Comuni: il ritardo della crescita e le patologie ossee (ad es., displasia metafisaria) sono comuni nei pazienti in terapia chelante che ricevono dosi di 60 mg/kg, particolarmente in quelli che iniziano la terapia nei primi tre anni di vita. Se le dosi sono uguali o inferiori a 40 mg/kg il rischio viene considerevolmente ridotto (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto rare: difficoltà respiratorie acute, infiltrazioni polmonari (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Molto rare: disturbi neurologici, vertigini, precipitazione o esacerbazione dell'encefalopatia da alluminio associata alla dialisi, neuropatia periferica, parestesia (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Molto rare: diarrea.

Patologie renali e urinarie

Molto rare: insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Rare: ipotensione, tachycardia e shock se non vengono seguite le precauzioni per la somministrazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Patologie del sangue e del sistema linfatico

Molto rare: patologie del sangue (ad es., trombocitopenia).

Infezioni ed infestazioni

Rare: sono stati riportati casi di *mucormicosi* (vedere paragrafo 4.4).

Molto rare: sono stati riportati casi di *gastroenterite da Yersinia* (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti trattati per sovraccarico di alluminio

Nei pazienti trattati per sovraccarico di alluminio la terapia con deferoxamina può causare una riduzione del calcio sierico e un peggioramento dell'iperparatiroidismo (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

La deferoxamina viene solitamente somministrata per via parenterale ed è improbabile che si verifichi un avvelenamento acuto.

È stata riportata una sindrome da difficoltà respiratorie acuta in seguito al trattamento con dosi endovenose eccessive di deferoxamina nei pazienti con avvelenamento acuto da ferro e nei pazienti con talassemia.

Segni e sintomi

Tachicardia, ipotensione e sintomi gastrointestinali sono stati osservati occasionalmente in pazienti che hanno ricevuto un sovradosaggio di deferoxamina. La somministrazione accidentale di deferoxamina per via endovenosa può essere associata a perdita della vista acuta ma transitoria, afasia, agitazione, cefalea, nausea, bradicardia, ipotensione e insufficienza renale acuta.

Trattamento

Non esiste alcun antidoto specifico per la deferoxamina ma i segni e i sintomi possono essere eliminati riducendo il dosaggio. La deferoxamina è dializzabile. È necessario avviare una terapia di supporto adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Agente chelante (codice ATC: V03AC01)

La deferoxamina è un agente chelante degli ioni di ferro e di alluminio trivalenti; i chelati che ne derivano (ferrioxamina e aluminioxamina) sono stabili e non sono tossici. Nessuno dei chelati va incontro ad assorbimento intestinale e tutti i chelati che si formano a livello sistemico in seguito alla somministrazione parenterale vengono rapidamente escreti attraverso i reni, senza effetti deleteri. La deferoxamina capta il ferro in forma libera o legato alla ferritina e all'emosiderina. Inoltre, mobilizza e chela l'alluminio legato ai tessuti. La deferoxamina non è in grado di eliminare il ferro presente nelle sostanze contenenti emina, incluse l'emoglobina e la transferrina. Poiché sia la ferrioxamina che l'aluminioxamina vengono escrete completamente, la deferoxamina promuove l'escrezione del ferro e dell'alluminio nelle urine e nelle feci, riducendo i depositi patologici di queste sostanze negli organi e nei tessuti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La deferoxamina viene rapidamente assorbita dopo iniezione intramuscolare sottoforma di bolo o di infusione sottocutanea lenta, ma viene assorbita solo in minima parte dal tratto gastrointestinale in presenza di una mucosa integra.

Durante la dialisi peritoneale la deferoxamina viene assorbita quando è somministrata nel liquido dialitico.

Distribuzione

In soggetti volontari sani le concentrazioni picco plasmatiche di deferoxamina [15,5 µmol/l (87 µg/ml)] sono state misurate 30 minuti dopo un'iniezione intramuscolare di 10 mg/kg di deferoxamina.

Un'ora

dopo l'iniezione, la concentrazione picco di ferrioxamina era 3,7 µmol/l (2,3 µg/ml).

In vitro meno del 10% di deferoxamina è legata alle proteine sieriche.

Biotrasformazione

Sono stati isolati quattro metaboliti della deferoxamina nelle urine di pazienti con sovraccarico di ferro. La deferoxamina va incontro alle seguenti reazioni di biotrasformazione: transaminazione e ossidazione che porta alla formazione di un metabolita acido, beta-ossidazione con formazione di nuovo di un metabolita acido, decarbossilazione e N-idrossilazione e formazione di metaboliti neutri.

Eliminazione

Nei soggetti volontari sani sia la deferoxamina e la ferrioxamina sono andate incontro ad un'eliminazione bifasica dopo iniezione intramuscolare; per la deferoxamina, l'emivita della distribuzione apparente è di 1 ora mentre per la ferrioxamina è di 2,4 ore. L'emivita terminale apparente è di 6 ore per entrambe. Entro sei ore dall'iniezione, il 22% della dose è presente nelle urine sottoforma di deferoxamina e il 1% è presente come ferrioxamina.

Caratteristiche nei pazienti

Nei pazienti con emocromatosi, per la deferoxamina sono stati misurati livelli picco plasmatici di 7,0 $\mu\text{mol/l}$ (3,9 $\mu\text{g/ml}$) mentre per la ferrioxamina sono stati misurati valori di 15,7 $\mu\text{mol/l}$ (9,6 $\mu\text{g/ml}$) 1 ora dopo un'iniezione intramuscolare di 10 mg/kg di deferoxamina. Questi pazienti hanno eliminato la deferoxamina e la ferrioxamina con emivite rispettivamente di 5,6 e 4,6 ore. Sei ore dopo l'iniezione, il 17% della dose era stata escreta nelle urine sottoforma di deferoxamina il 12% come ferrioxamina.

Nei pazienti in dialisi per insufficienza renale che ricevevano 40 mg/kg di deferoxamina per infusione EV entro 1 ora, la concentrazione plasmatica alla fine dell'infusione era di 152 $\mu\text{mol/l}$ (85,2 $\mu\text{g/ml}$) quando l'infusione veniva somministrata tra le sessioni di dialisi. Le concentrazioni plasmatiche di deferoxamina erano del 13-27% inferiori quando l'infusione veniva somministrata durante la dialisi. Le concentrazioni di ferrioxamina erano in tutti i casi approssimativamente 7,0 $\mu\text{mol/l}$ (4,3 $\mu\text{g/ml}$) con livelli concomitanti di aluminoxamina di 2-3 $\mu\text{mol/l}$ (1,2-1,8 $\mu\text{g/ml}$). Una volta interrotta l'infusione, le concentrazioni plasmatiche di deferoxamina di riducevano rapidamente, con un'emivita di 20 minuti. Una frazione minore della dose veniva eliminata con un'emivita maggiore di 14 ore. Le concentrazioni plasmatiche di aluminoxamina continuavano ad aumentare fino a 48 ore post-infusione e raggiungevano valori di circa 7 $\mu\text{mol/l}$ (4 $\mu\text{g/ml}$). Dopo la dialisi, la concentrazione plasmatica di aluminoxamina scendeva a 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (1,3 $\mu\text{g/ml}$), indicando che il complesso dell'aluminoxamina è dializzabile.

Nei pazienti con talassemia l'infusione endovenosa continua di 50 mg/kg/24h di deferoxamina portava a livelli plasmatici all'equilibrio di deferoxamina di 7,4 $\mu\text{mol/l}$. L'eliminazione della deferoxamina dal plasma era bifasica, con un'emivita di distribuzione media di 0,28 ore e un'emivita terminale apparente di 3,0 ore. La clearance plasmatica totale era di 0,5 l/h/kg e il volume di distribuzione all'equilibrio era di 1,35 l/kg. L'esposizione al principale metabolita legante il ferro era circa il 54% di quella della deferoxamina in termini di AUC. L'emivita di eliminazione mono-esponenziale apparente del metabolita era di 1,3 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei conigli la deferoxamina mesilato causa malformazioni scheletriche. Tuttavia, questi effetti teratogeni nel feto venivano osservati a dosi tossiche per la madre. Nei topi e nei ratti la deferoxamina mesilato sembra essere priva di attività teratogena.

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità a lungo termine.

Nelle cellule del linfoma del topo sono stati osservati segni di mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

48 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Fiala: Conservare ad una temperatura inferiore a 25 °C.

>Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione (il trattamento deve cominciare entro tre ore). Quando la ricostituzione viene eseguita in condizioni asettiche convalidate, la soluzione ricostituita può essere conservata per un massimo di 24 ore a 25 °C prima della somministrazione. Se non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima della somministrazione sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Vetro (Ph. Eur., tipo I) fiale contenenti un liofilizzato da biancastro a praticamente bianco, sigillate con un tappo di gomma (Ph. Eur., tipo I).

Dimensioni della confezione: Bt x 1 fiala x 2 g

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Si consiglia di utilizzare soluzioni appena preparate. Queste soluzioni mantengono la loro efficacia per almeno 24 ore a 25 °C.

La soluzione ricostituita deve essere limpida. Non utilizzare se sono presenti particelle.

La deferoxamina iniettabile deve essere utilizzata preferibilmente sottoforma di soluzione acquosa al 10%, dissolvendo il contenuto di una fiala da 2 g in 20 ml di acqua per iniezione.

Somministrazione intramuscolare: Il volume di solvente non deve essere inferiore a 3 ml per ogni grammo di deferoxamina mesilato (ricostituire ogni fiala da 500 mg di deferoxamina iniettabile con una quantità non inferiore ad 1,5 ml di acqua per iniezione).

Somministrazione endovenosa: la somministrazione endovenosa deve avvenire tramite infusione lenta. La soluzione al 10% di deferoxamina mesilato può essere diluita mediante soluzioni per infusioni usate di routine (infusione di cloruro di sodio allo 0,9%, infusione di destrosio al 5%, combinazione di soluzioni per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% e di destrosio al 5%, soluzione di Ringer lattato), sebbene queste soluzioni non debbano essere usate come solventi per la sostanza in polvere. La velocità di infusione non deve superare 15 mg/kg/h per il primo 1 grammo di deferoxamina mesilato. La successiva somministrazione EV deve avvenire più lentamente, senza superare 125 mg/h.

Somministrazione sottocutanea: la deferoxamina iniettabile deve essere somministrata nell'arco di 8-24 ore, utilizzando una piccola pompa portatile in grado di effettuare una mini infusione continua.

Somministrazione intraperitoneale: è inoltre possibile aggiungere la soluzione di deferoxamina mesilato al 10% al liquido della dialisi e somministrarla per via intraperitoneale ai pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o in dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Suit. 115, 1065
Nicosia
Cipro

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

043361029 - "2g polvere per soluzione iniettabile o infusione" 1 flaconcino in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[Completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<[Completare con i dati nazionali]>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Deferoxamina noridem 500 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni fiala contiene deferoxamina mesilato 500 mg.

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

3. Forma FARMACEUTICA

Polvere liofilizzata sterile disponibile in fiale contenenti 500 mg di deferoxamina mesilato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento del sovraccarico cronico di ferro, come ad esempio:
 - Emosiderosi trasfusionale in pazienti che ricevono trasfusioni periodiche (ad. es., talassemia maggiore).
 - Emocromatosi primaria e secondaria in pazienti in cui la presenza di disturbi concomitanti (ad. es., anemia grave, ipoproteinemica, insufficienza renale o cardiaca) impediscono l'impiego della flebotomia.
- Trattamento dell'avvelenamento acuto da ferro.
- Per la diagnosi della malattia da accumulo di ferro e di alcune anemie.
- Per il sovraccarico di alluminio in pazienti in terapia di mantenimento con dialisi per insufficienza renale terminale in cui le misure preventive (ad. es., osmosi inversa) non hanno avuto successo e con malattia ossea da alluminio confermata e/o anemia, encefalopatia da dialisi e per la diagnosi del sovraccarico da alluminio.

4.3 Posologia e modo di somministrazione

La deferoxamina mesilato può essere somministrata per via intramuscolare, endovenosa o sottocutanea. Quando viene somministrata per via sottocutanea l'ago non deve essere inserito troppo vicino al derma.

Il farmaco deve essere utilizzato preferibilmente sotto forma di soluzione al 10%, dissolvendo il contenuto di una fiala da 500 mg in 5 ml di acqua per iniezione.

La soluzione al 10% di deferoxamina può essere diluita mediante soluzioni per infusioni usate di routine (infusione di cloruro di sodio allo 0,9%, infusione di destrosio al 5%, combinazione di soluzioni per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% e di destrosio al 5%, soluzione di Ringer lattato), sebbene queste soluzioni non debbano essere usate come solventi per la sostanza in polvere. Inoltre, è possibile aggiungere la deferoxamina disciolta in soluzione al liquido della dialisi e somministrarla per via intraperitoneale ai pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o in dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD).

Trattamento dell'avvelenamento acuto da ferro

Adulti e bambini:

La deferoxamina viene somministrata per via parenterale. La deferoxamina è una terapia aggiuntiva alle misure standard generalmente adottate per trattare l'avvelenamento acuto da ferro. È importante iniziare il trattamento il più presto possibile.

È necessario considerare il trattamento parenterale con deferoxamina in caso di una delle seguenti situazioni:

- Tutti i pazienti sintomatici esibiscono più di un episodio correlato a sintomi transitori e di lieve entità (ad es., più di un episodio di emesi o più di un episodio di feci molli).
- Pazienti con segni di letargia, dolore addominale intenso, ipovolemia o acidosi.
- Pazienti con esami radiografici dell'addome che dimostrano la presenza di numerose radiopacità (quasi tutti questi pazienti vanno incontro successivamente ad avvelenamento sintomatico da ferro).
- Tutti i pazienti sintomatici con livelli di ferro sierico superiori a 300-350 µg/dl indipendentemente dalla capacità totale di legare il ferro (TIBC). Inoltre, è stato consigliato di impiegare un approccio conservativo senza terapia con deferoxamina o con terapia di prova quando i livelli di ferro sierico raggiungono valori di 300-500 µg/dl in pazienti asintomatici, oltre che nei pazienti con emesi o diarrea non ematiche e autolimitanti in assenza di altri sintomi.

La dose e la via di somministrazione dipendono dalla severità dell'avvelenamento.

Dosaggio:

La somministrazione endovenosa continua di deferoxamina rappresenta la via di somministrazione preferenziale e la velocità di infusione raccomandata è di 15 mg/kg/h. La velocità viene ridotta non appena possibile, generalmente dopo 4-6 ore, in modo che la dose endovenosa totale non superi la dose raccomandata di 80 mg/kg in un periodo di 24 ore.

Tuttavia, se non è possibile effettuare un'infusione endovenosa e se viene usata la via intramuscolare, la dose normale è di 2 g per gli adulti e di 1 g per i bambini, somministrata in un'unica iniezione intramuscolare.

La decisione di interrompere la terapia con deferoxamina deve essere di tipo clinico; tuttavia, si pensa che i criteri indicati di seguito possano rappresentare dei requisiti idonei all'interruzione della somministrazione di deferoxamina. La terapia chelante deve proseguire fino a quando non vengono soddisfatti tutti i seguenti criteri:

- Devono essere assenti segni e sintomi di avvelenamento sistemico da ferro (ad es., assenza di acidosi, nessun peggioramento dell'epatotossicità).
- Preferibilmente, il livello corretto del ferro sierico dovrebbe essere normale o basso (quando i livelli di ferro scendono sotto 100 µg/dl). Considerato che in laboratorio non è possibile misurare accuratamente la concentrazione di ferro sierico in presenza di deferoxamina, è accettabile interrompere la terapia con deferoxamina quando tutti gli altri criteri sono stati soddisfatti, se la concentrazione di ferro sierico misurata non è elevata.
- È necessario ripetere le radiografie addominali nei pazienti in cui inizialmente sono state osservate radiopacità multiple per verificare che siano scomparse, prima di interrompere la terapia con deferoxamina, poiché possono servire come indicatore dell'assorbimento continuo di ferro.

• Se con la terapia con deferoxamina il paziente inizialmente sviluppa urine di colore rosso-brunastro, il colore delle urine dovrebbe tornare normale prima di interrompere la somministrazione di deferoxamina (l'assenza del colore rosso-brunastro da sola non è sufficiente per indicare la necessità di interrompere la terapia con deferoxamina).

L'efficacia del trattamento dipende da un'adeguata produzione di urina, che consente di eliminare il complesso di ferro (ferrioxamina) dall'organismo. Pertanto, se si sviluppano oliguria o anuria, per eliminare la ferrioxamina può essere necessaria la dialisi peritoneale o l'emodialisi.

È importante notare che il livello di ferro sierico può aumentare rapidamente quando il ferro viene rilasciato dai tessuti.

In teoria, 100 mg di deferoxamina possono chelare 8,5 mg di ione ferrico.

Sovraccarico cronico di ferro

L'obiettivo principale della terapia *nei pazienti con sovraccarico di ferro non complicato da effetti tossici* è il raggiungimento dell'equilibrio della concentrazione del ferro e la prevenzione dell'emosiderosi, mentre *nei pazienti con sovraccarico di ferro grave* è preferibile ottenere un bilancio negativo del ferro, per ridurre gradualmente le riserve accumulate di ferro in eccesso e prevenirne gli effetti tossici.

Adulti e bambini:

La terapia con deferoxamina deve essere avviata dopo le prime 10-20 trasfusioni di sangue o quando i livelli di ferritina sierica raggiungono 1.000 ng/ml, un valore che indica la saturazione della transferrina. Il dosaggio e la modalità di somministrazione devono essere corretti individualmente in base al grado di sovraccarico di ferro.

Il sovraccarico di ferro o l'impiego di dosi eccessive di deferoxamina possono causare un ritardo della crescita. Se la chelazione viene avviata prima dei 3 anni di età, è necessario monitorare attentamente la crescita e la dose media giornaliera non deve superare 40 mg/kg. (vedere paragrafo 4.4).

Dose:

utilizzare la dose efficace più bassa possibile. La dose media giornaliera è probabilmente da 20 a 60 mg/kg/die. I pazienti con livelli di ferritina inferiori a 2.000 ng/ml richiedono circa 25 mg/kg/die mentre quelli con livelli da 2.000 a 3.000 ng/ml richiedono circa 35 mg/kg/die. Dosi più elevate devono essere utilizzate solo se i benefici per il paziente superano il rischio di effetti indesiderati.

I pazienti con livelli di ferritina sierica più elevati richiedono fino a 55 mg/kg/die. Non è consigliabile superare periodicamente una dose media di 50 mg/kg/die, tranne quando è necessario impiegare una chelazione molto intensa nei pazienti che hanno completato la crescita. Se i valori di ferritina scendono sotto 1.000 ng/ml, il rischio di tossicità da deferoxamina aumenta; pertanto, è particolarmente importante monitorare questi pazienti e a volte considerare la riduzione della dose totale settimanale.

Per valutare la terapia chelante inizialmente è necessario monitorare quotidianamente l'escrezione urinaria di ferro nelle 24 ore. Iniziando con una dose giornaliera di 500 mg, è necessario aumentare la dose fino a raggiungere il plateau dell'escrezione di ferro. Una volta stabilita la dose appropriata è possibile valutare il tasso di escrezione urinaria di ferro a intervalli di qualche settimana.

In alternativa, la dose media giornaliera può essere corretta in base al valore di ferritina, per mantenere l'indice terapeutico ad un valore inferiore a 0,025 (dose media giornaliera in mg/kg di deferoxamina divisa per il livello di ferritina sierica in µg/l inferiore a 0,025).

Modalità di somministrazione:

Un'infusione sottocutanea lenta eseguita tramite una pompa per infusione leggera e portatile ed effettuata nell'arco di 8-12 ore risulta efficace e particolarmente conveniente per i pazienti in grado di deambulare. È possibile ottenere un'ulteriore aumento dell'escrezione di ferro effettuando l'infusione della stessa dose giornaliera in un periodo di 24 ore. I pazienti devono essere trattati 5-7 volte alla settimana a seconda del grado di sovraccarico di ferro. La deferoxamina non è formulata per la somministrazione sottoforma di bolo sottocutaneo.

Poiché le infusioni sottocutanee sono maggiormente efficaci, le iniezioni intramuscolari vengono impiegate solo quando non è possibile utilizzare le infusioni sottocutanee.

La deferoxamina può essere somministrata tramite infusione endovenosa durante una trasfusione di sangue.

Poiché durante la trasfusione di sangue è possibile somministrare solo una quantità ridotta di deferoxamina per infusione endovenosa, il beneficio clinico risulta limitato.

La soluzione di deferoxamina non deve essere iniettata direttamente nella sacca del sangue, ma deve essere aggiunta alla flebo di somministrazione del sangue tramite un raccordo a "Y" collocato accanto al sito di iniezione nella vena. Come negli altri casi, per somministrare la deferoxamina è necessario utilizzare la pompa del paziente. A pazienti e infermieri deve essere indicato di non aumentare la velocità di infusione, poiché la somministrazione di un bolo endovenoso di deferoxamina può causare vampate, ipotensione e collasso acuto (vedere paragrafo 4.4).

Si consiglia di impiegare l'infusione endovenosa continua nei pazienti in cui non è possibile impiegare l'infusione sottocutanea continua e in quelli con problemi cardiaci secondari a sovraccarico di ferro. Quando è necessario utilizzare una chelazione intensa (EV) è consigliabile misurare periodicamente l'escrezione urinaria di ferro nelle 24 ore, correggendo la dose di conseguenza. Quando viene impiegata una chelazione intensa è possibile utilizzare sistemi endovenosi impiantabili.

È necessario prestare attenzione quando viene lavata la flebo per evitare l'infusione improvvisa di della deferoxamina residua che potrebbe essere presente nello spazio morto della flebo, poiché potrebbe causare vampate, ipotensione e collasso acuto (vedere paragrafo 4.4).

Diagnosi della malattia da accumulo di ferro e di alcune anemie

Il test della deferoxamina per il sovraccarico di ferro si basa sul principio che i soggetti normali eliminano quotidianamente solo una frazione di un milligrammo di ferro nelle urine e che un'iniezione intramuscolare standard di 500 mg di deferoxamina non aumenta tale quantità al di sopra di 1 mg (18 μmol). Tuttavia, nelle malattie da accumulo di ferro l'aumento può superare anche 1,5 mg (27 μmol). È importante tenere presente che il test fornisce risultati affidabili solo in presenza di una funzione renale normale.

La deferoxamina viene somministrata tramite l'iniezione intramuscolare di una dose da 500 mg. L'urina viene raccolta per un periodo di 6 ore e ne viene misurato il contenuto di ferro.

L'escrezione di 1-1,5 mg (18-27 μmol) di ferro in questo periodo di 6 ore è indicativo di un sovraccarico di ferro; un valore superiore a 1,5 mg (27 μmol) può essere considerato patologico.

Trattamento del sovraccarico di alluminio in pazienti con insufficienza renale terminale

Ai pazienti deve essere somministrata deferoxamina se:

- Sono presenti sintomi o segni di insufficienza d'organo associata a sovraccarico di alluminio.

- Sono sintomatici ma hanno livelli sierici di alluminio costantemente superiori a 60 ng/ml associati ad un risultato positivo del test della deferoxamina (vedere di seguito), in particolare se in occasione di una biopsia ossea vengono osservati i segni di una malattia ossea da alluminio.

I complessi di ferro e alluminio con la deferoxamina sono dializzabili. Nei pazienti con insufficienza renale è possibile aumentarne l'eliminazione tramite la dialisi.

Adulti e bambini:

Pazienti in terapia di mantenimento con emodialisi o emofiltrazione: 5 mg/kg una volta alla settimana. Pazienti con livelli di alluminio sierici dopo il test con la deferoxamina fino a 300 ng/ml: somministrare deferoxamina sottoforma di infusione EV lenta negli ultimi 60 minuti di una sessione di dialisi (per ridurre la perdita di farmaco libero nel dialisato).

Pazienti con livelli di alluminio sierici dopo il test con la deferoxamina superiori a 300 ng/ml: somministrare deferoxamina sottoforma di infusione EV lenta 5 ore prima della sessione di dialisi.

Quattro settimane dopo il completamento di un corso di tre mesi di deferoxamina è necessario eseguire un test di infusione di deferoxamina seguito un mese più tardi da un secondo test. Un aumento

dell'alluminio sierico non superiore a 50 ng/ml sopra il valore basale misurato in due test di infusione successivi indica che un ulteriore trattamento con deferoxamina non è necessario.

Pazienti in terapia con CAPD o CCPD: 5 mg/kg una volta alla settimana prima della sostituzione finale della giornata. In questi pazienti si consiglia di usare la via intraperitoneale. Tuttavia, la deferoxamina può essere somministrata anche per via IM, per infusione lenta EV o SC.

Diagnosi del sovraccarico di alluminio in pazienti con insufficienza renale terminale

Viene consigliato di eseguire un test di infusione di deferoxamina nei pazienti con livelli sierici di alluminio > 60 ng/ml associati a livelli di ferritina sierica >100 ng/ml.

Poco prima di iniziare la sessione di emodialisi viene prelevato un campione di sangue per determinare il livello basale dell'alluminio sierico.

Negli ultimi 60 minuti della sessione di emodialisi viene somministrata una dose di 5 mg/kg tramite infusione endovenosa lenta.

All'inizio della sessione di emodialisi successiva (44 ore dopo l'infusione di deferoxamina sopra menzionata) viene prelevato un secondo campione di sangue per misurare nuovamente il livello di alluminio sierico.

Un aumento dell'alluminio sierico di oltre 150 ng/ml sopra il valore basale è indicativo di un sovraccarico di alluminio. È importante notare che un risultato negativo del test non permette di escludere completamente la possibilità di un sovraccarico di alluminio.

In teoria, 100 mg di deferoxamina sono in grado di legare 4,1 mg di Al³⁺.

Uso nei pazienti anziani

In generale, è necessario prestare attenzione nella scelta della dose nei pazienti anziani e solitamente è consigliabile iniziare con la dose minima dell'intervallo di dosaggio, poiché questa dose risulta più idonea alla maggiore frequenza della riduzione della funzione epatica, renale o cardiaca e della presenza di malattie concomitanti o della terapia con altri farmaci.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità alla deferoxamina mesilato, tranne quando è possibile desensibilizzare i pazienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La deferoxamina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale, poiché i complessi metallici vengono escreti attraverso i reni. In questi pazienti la dialisi aumenta l'eliminazione del ferro e dell'alluminio chelati.

Se utilizzata da sola, la deferoxamina può esacerbare la disfunzione neurologica nei pazienti con encefalopatia da alluminio. Questo deterioramento (manifestato sottoforma di convulsioni) è probabilmente associato ad un aumento rapido dell'alluminio a livello cerebrale secondario all'aumento dei livelli in circolo. È stato dimostrato che il pre-trattamento con clonazepam fornisce protezione contro questo problema. Inoltre, il trattamento del sovraccarico di alluminio può portare ad una riduzione del calcio sierico e ad un peggioramento dell'iperparatiroidismo.

Il trattamento con deferoxamina per via endovenosa deve essere eseguito esclusivamente sottoforma di infusioni lente. L'infusione endovenosa rapida può causare ipotensione e shock (ad es., vampate, tachicardia, collasso e orticaria).

La deferoxamina non deve essere somministrata per via sottocutanea a concentrazioni e/o dosi superiori a quelle raccomandate, poiché è più frequente la comparsa di irritazione locale a livello del sito di iniezione.

I pazienti affetti da sovraccarico di ferro sono particolarmente sensibili alle infezioni. È stato a volte riferito che la deferoxamina favorisce lo sviluppo di infezioni, come quelle da *Yersinia enterocolitica* e *Y.*

pseudotuberculosis. Se i pazienti sviluppano febbre con faringite, dolore addominale diffuso o enterite/enterocolite, è necessario interrompere la terapia con deferoxamina e avviare il trattamento con antibiotici. Una volta eliminata l'infezione è possibile riprendere la terapia con deferoxamina.

Nei pazienti che ricevono la deferoxamina per il sovraccarico di alluminio e/o di ferro, raramente è stata riferita la comparsa di mucormicosi (una grave infestazione fungina), che in alcuni casi si è rivelata fatale. Se compaiono i segni o i sintomi caratteristici, è necessario interrompere il trattamento con deferoxamina, eseguire i test micologici e avviare immediatamente il trattamento appropriato. La mucormicosi è stata riportata nei pazienti in dialisi che non ricevevano la deferoxamina, e pertanto non è stato stabilito alcun nesso causale con l'utilizzo del farmaco.

Nel corso di terapie prolungate con deferoxamina sono stati riportati casi di disturbi della vista e dell'udito. In particolare, questo si è verificato nei pazienti in terapia con dosi più alte di quelle raccomandate o nei pazienti con bassi livelli di ferritina sierica. I pazienti con insufficienza renale sottoposti a dialisi di mantenimento e con bassi livelli di ferritina possono essere particolarmente a rischio di sviluppare reazioni avverse; la comparsa di sintomi oculari è stata osservata anche dopo una sola dose di deferoxamina. Di conseguenza, è importante eseguire test oftalmologici e audiologici prima dell'avvio della terapia a lungo termine con deferoxamina e a intervalli di 3 mesi durante il trattamento. Nei pazienti con talassemia è possibile ridurre il rischio di alterazioni dell'udito mantenendo il rapporto tra dose media giornaliera (mg/kg di deferoxamina) e la ferritina sierica ($\mu\text{g/l}$) sotto il valore di 0,025. Si consiglia di condurre un esame oftalmologico approfondito (misurazione del campo visivo, esame del fondo dell'occhio e test sulla visione dei colori tramite tavole pseudoisocromatiche e il test dei colori di Farnsworth D-15, l'esame con la lampada a fessura, studi sul potenziale visivo evocato).

Se compaiono alterazioni della vista o dell'udito è necessario interrompere il trattamento con deferoxamina. Questi problemi sono in genere reversibili. Se la terapia con deferoxamina viene ripresa

successivamente ad una dose più bassa è necessario effettuare un monitoraggio attento delle funzioni visive e uditive, tenendo particolarmente presente il rapporto rischi/benefici.

Anche l'impiego di dosi inappropriatamente elevate di deferoxamina nei pazienti con bassi livelli di ferritina o nei bambini piccoli (< 3 anni di età all'inizio del trattamento) è stato associato ad un ritardo della crescita; in alcuni casi la riduzione della dose permette di riportare la velocità di crescita ai livelli pre-trattamento. Nei bambini sono consigliati controlli dell'altezza e del peso corporeo effettuati ogni tre mesi.

Il ritardo della crescita, se associato a dosi eccessive di deferoxamina, deve essere distinto dal ritardo della crescita da sovraccarico di ferro. Il ritardo della crescita associato all'uso di deferoxamina è raro se la dose viene mantenuta sotto i 40 mg/kg; se il ritardo della crescita è associato a dosi superiori a questo valore, la riduzione della dose dovrebbe permettere di tornare ad una velocità di crescita normale, sebbene l'altezza normale in età adulta non venga più raggiunta.

Nei pazienti con intossicazione acuta da ferro e nei pazienti con talassemia (vedere paragrafo 4.8) è stata descritta una sindrome con difficoltà respiratorie in seguito a trattamento con dosi EV eccessive di deferoxamina. Per questo motivo è consigliabile non superare le dosi giornaliere raccomandate.

È importante notare che la deferoxamina influenza i livelli di alluminio e, qualora venisse somministrata contemporaneamente eritropoietina, è necessario modificare il dosaggio di quest'ultima.

Nei pazienti con sovraccarico di ferro cronico grave è stato riportato un peggioramento della funzione cardiaca in seguito al trattamento combinato con deferoxamina e dosi elevate di vitamina C (più di 500 mg al giorno negli adulti). La disfunzione cardiaca era reversibile in seguito all'interruzione della terapia con vitamina C. È necessario prendere le seguenti precauzioni quando la vitamina C e la deferoxamina vengono usate contemporaneamente:

- Non impiegare l'integrazione con vitamina C nei pazienti con insufficienza cardiaca.
- Avviare l'integrazione con vitamina C solo dopo un trattamento iniziale regolare di un mese con deferoxamina.
- Somministrare vitamina C solo se il paziente riceve periodicamente deferoxamina, possibilmente subito dopo avere preparato la pompa per infusione.
- Non superare una dose giornaliera di vitamina C di 200 mg negli adulti, somministrata in dosi suddivise.

Durante la terapia combinata è consigliabile il monitoraggio clinico della funzione cardiaca.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

La somministrazione orale di vitamina C (fino ad un massimo di 200 mg al giorno suddivisi in più dosi) può servire a migliorare l'escrezione del complesso di ferro in risposta alla deferoxamina; dosi maggiori di vitamina C non riescono a produrre un effetto aggiuntivo. Durante questa terapia combinata è consigliabile effettuare il monitoraggio della funzione cardiaca. La vitamina C deve essere somministrata solo se il paziente riceve regolarmente la deferoxamina e non deve essere somministrata nel primo mese di terapia. Nei pazienti con malattia da accumulo di ferro cronica grave che ricevono un trattamento combinato con deferoxamina e dosi elevate di vitamina C (più di 500 mg al giorno) è stata osservata la presenza di un peggioramento della funzione cardiaca, reversibile in seguito all'interruzione della terapia con vitamina C. Pertanto, nei pazienti con insufficienza cardiaca non deve essere impiegata l'integrazione di vitamina C.

La deferoxamina non deve essere utilizzata in combinazione con la proclorperazina (un derivato della fenotiazina), poiché può provocare perdita di coscienza prolungata.

La diagnostica per immagini che fa uso del gallio può fornire immagini distorte a causa della rapida escrezione urinaria del radiomarcatore legato alla deferoxamina. Si consiglia di interrompere la terapia con deferoxamina nelle 48 ore prima della scintigrafia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La deferoxamina mesilato ha causato effetti teratogeni negli animali in gravidanza. (vedere anche paragrafo 5.3.)

Allattamento

Non è noto se la deferoxamina mesilato viene escreta nel latte materno.

La deferoxamina mesilato non deve essere somministrata nelle donne in gravidanza o in allattamento, tranne quando, in base al giudizio del medico, i benefici previsti per la madre sono maggiori dei rischi potenziali per il bambino. Questo è particolarmente valido per il primo trimestre di gravidanza.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto della deferoxamina mesilato sulla fertilità

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

I pazienti che vanno incontro ad effetti sul SNC, come vertigini o alterazione di vista o udito, devono essere avvisati di non guidare veicoli o usare macchinari.

4.9 Effetti indesiderati

Frequenza stimata: molto comuni ($\geq 1/10$), comuni (\geq da $1/100$ a $< 1/10$), poco comuni (\geq da $1/1.000$

\leq a $1/100$), rari (\geq da $1/10.000$ \leq a 1.000), molto rari ($\leq 1/10.000$) inclusi i casi isolati.

Alcuni segni e sintomi riportati come effetti indesiderati possono essere anche manifestazioni di una malattia concomitante (sovraccarico di ferro e/o di alluminio).

Osservazioni particolari

Nella sede dell'iniezione compaiono molto comunemente dolore, tumefazione, infiltrazione, eritema, prurito ed escare/croste. Le reazioni meno comuni comprendono vescicole, edema localizzato e ustioni. Le manifestazioni locali possono essere accompagnate da reazioni sistemiche come artralgia/mialgia (molto comuni), cefalea (comune), orticaria (comune), nausea (comune), piresia (comune), vomito (non comune) o dolore addominale (non comune) o asma (non comune).

Patologie del sistema immunitario

Molto rari: shock anafilattico, reazioni anafilattiche, edema angioneurotico.

Patologie dell'occhio

Rare: perdita della vista, scotoma, degenerazione retinica, neurite ottica, cataratta (riduzione dell'acutezza visiva), offuscamento della vista, cecità notturna, difetti del campo visivo, cromatopsia (alterazione della visione dei colori), opacità corneali, (vedere paragrafo 4.4). Le patologie oculari sono rare, tranne in caso di dosi elevate.

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: sordità neurosensoriale, tinnito (vedere paragrafo 4.4). L'osservazione delle linee guida sul dosaggio permette di minimizzare il rischio di effetti collaterali uditivi.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Molto rare: eritema generalizzato.

Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo

Comuni: il ritardo della crescita e le patologie ossee (ad es., displasia metafisaria) sono comuni nei pazienti in terapia chelante che ricevono dosi di 60 mg/kg, particolarmente in quelli che iniziano la terapia nei primi tre anni di vita. Se le dosi sono uguali o inferiori a 40 mg/kg il rischio viene considerevolmente ridotto (vedere paragrafo 4.4).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Molto rare: difficoltà respiratorie acute, infiltrazioni polmonari (vedere paragrafo 4.4).

Patologie del sistema nervoso

Molto rare: disturbi neurologici, vertigini, precipitazione o esacerbazione dell'encefalopatia da alluminio associata alla dialisi, neuropatia periferica, parestesia (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Molto rare: diarrea.

Patologie renali e urinarie

Molto rare: insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Rare: ipotensione, tachycardia e shock se non vengono seguite le precauzioni per la somministrazione (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Patologie del sangue e del sistema linfatico

Molto rare: patologie del sangue (ad es., trombocitopenia).

Infezioni ed infestazioni

Rare: sono stati riportati casi di *mucormicosi* (vedere paragrafo 4.4).

Molto rare: sono stati riportati casi di *gastroenterite da Yersinia* (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti trattati per sovraccarico di alluminio

Nei pazienti trattati per sovraccarico di alluminio la terapia con deferoxamina può causare una riduzione del calcio sierico e un peggioramento dell'iperparatiroidismo (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

La deferoxamina viene solitamente somministrata per via parenterale ed è improbabile che si verifichi un avvelenamento acuto.

È stata riportata una sindrome da difficoltà respiratorie acuta in seguito al trattamento con dosi endovenose eccessive di deferoxamina nei pazienti con avvelenamento acuto da ferro e nei pazienti con talassemia.

Segni e sintomi

Tachicardia, ipotensione e sintomi gastrointestinali sono stati osservati occasionalmente in pazienti che hanno ricevuto un sovradosaggio di deferoxamina. La somministrazione accidentale di deferoxamina per via endovenosa può essere associata a perdita della vista acuta ma transitoria, afasia, agitazione, cefalea, nausea, bradicardia, ipotensione e insufficienza renale acuta.

Trattamento

Non esiste alcun antidoto specifico per la deferoxamina ma i segni e i sintomi possono essere eliminati riducendo il dosaggio. La deferoxamina è dializzabile. È necessario avviare una terapia di supporto adeguata.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Agente chelante (codice ATC: V03AC01)

La deferoxamina è un agente chelante degli ioni di ferro e di alluminio trivalenti; i chelati che ne derivano (ferrioxamina e aluminioxamina) sono stabili e non sono tossici. Nessuno dei chelati va incontro ad assorbimento intestinale e tutti i chelati che si formano a livello sistemico in seguito alla somministrazione parenterale vengono rapidamente escreti attraverso i reni, senza effetti deleteri. La deferoxamina capta il ferro in forma libera o legato alla ferritina e all'emosiderina. Inoltre, mobilizza e chela l'alluminio legato ai tessuti. La deferoxamina non è in grado di eliminare il ferro presente nelle sostanze contenenti emina, incluse l'emoglobina e la transferrina. Poiché sia la ferrioxamina che l'aluminioxamina vengono escrete completamente, la deferoxamina promuove l'escrezione del ferro e dell'alluminio nelle urine e nelle feci, riducendo i depositi patologici di queste sostanze negli organi e nei tessuti.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

La deferoxamina viene rapidamente assorbita dopo iniezione intramuscolare sotto forma di bolo o di infusione sottocutanea lenta, ma viene assorbita solo in minima parte dal tratto gastrointestinale in presenza di una mucosa integra.

Durante la dialisi peritoneale la deferoxamina viene assorbita quando è somministrata nel liquido dialitico.

Distribuzione

In soggetti volontari sani le concentrazioni picco plasmatiche di deferoxamina [15,5 µmol/l (87 µg/ml)] sono state misurate 30 minuti dopo un'iniezione intramuscolare di 10 mg/kg di deferoxamina. Un'ora

dopo l'iniezione, la concentrazione picco di ferrioxamina era 3,7 µmol/l (2,3 µg/ml).

In vitro meno del 10% di deferoxamina è legata alle proteine sieriche.

Biotrasformazione

Sono stati isolati quattro metaboliti della deferoxamina nelle urine di pazienti con sovraccarico di ferro. La deferoxamina va incontro alle seguenti reazioni di biotrasformazione: transaminazione e ossidazione che porta alla formazione di un metabolita acido, beta-ossidazione con formazione di nuovo di un metabolita acido, decarbossilazione e N-idrossilazione e formazione di metaboliti neutri.

Eliminazione

Nei soggetti volontari sani sia la deferoxamina e la ferrioxamina sono andate incontro ad un'eliminazione bifasica dopo iniezione intramuscolare; per la deferoxamina, l'emivita della distribuzione apparente è di 1 ora mentre per la ferrioxamina è di 2,4 ore. L'emivita terminale apparente è di 6 ore per entrambe. Entro sei ore dall'iniezione, il 22% della dose è presente nelle urine sottoforma di deferoxamina e il 1% è presente come ferrioxamina.

Caratteristiche nei pazienti

Nei pazienti con emocromatosi, per la deferoxamina sono stati misurati livelli picco plasmatici di 7,0 $\mu\text{mol/l}$ (3,9 $\mu\text{g/ml}$) mentre per la ferrioxamina sono stati misurati valori di 15,7 $\mu\text{mol/l}$ (9,6 $\mu\text{g/ml}$) 1 ora dopo un'iniezione intramuscolare di 10 mg/kg di deferoxamina. Questi pazienti hanno eliminato la deferoxamina e la ferrioxamina con emivite rispettivamente di 5,6 e 4,6 ore. Sei ore dopo l'iniezione, il 17% della dose era stata escreta nelle urine sottoforma di deferoxamina il 12% come ferrioxamina.

Nei pazienti in dialisi per insufficienza renale che ricevevano 40 mg/kg di deferoxamina per infusione EV entro 1 ora, la concentrazione plasmatica alla fine dell'infusione era di 152 $\mu\text{mol/l}$ (85,2 $\mu\text{g/ml}$) quando l'infusione veniva somministrata tra le sessioni di dialisi. Le concentrazioni plasmatiche di deferoxamina erano del 13-27% inferiori quando l'infusione veniva somministrata durante la dialisi. Le concentrazioni di ferrioxamina erano in tutti i casi approssimativamente 7,0 $\mu\text{mol/l}$ (4,3 $\mu\text{g/ml}$) con livelli concomitanti di aluminoxamina di 2-3 $\mu\text{mol/l}$ (1,2-1,8 $\mu\text{g/ml}$). Una volta interrotta l'infusione, le concentrazioni plasmatiche di deferoxamina di riducevano rapidamente, con un'emivita di 20 minuti. Una frazione minore della dose veniva eliminata con un'emivita maggiore di 14 ore. Le concentrazioni plasmatiche di aluminoxamina continuavano ad aumentare fino a 48 ore post-infusione e raggiungevano valori di circa 7 $\mu\text{mol/l}$ (4 $\mu\text{g/ml}$). Dopo la dialisi, la concentrazione plasmatica di aluminoxamina scendeva a 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (1,3 $\mu\text{g/ml}$), indicando che il complesso dell'aluminoxamina è dializzabile.

Nei pazienti con talassemia l'infusione endovenosa continua di 50 mg/kg/24h di deferoxamina portava a livelli plasmatici all'equilibrio di deferoxamina di 7,4 $\mu\text{mol/l}$. L'eliminazione della deferoxamina dal plasma era bifasica, con un'emivita di distribuzione media di 0,28 ore e un'emivita terminale apparente di 3,0 ore. La clearance plasmatica totale era di 0,5 l/h/kg e il volume di distribuzione all'equilibrio era di 1,35 l/kg. L'esposizione al principale metabolita legante il ferro era circa il 54% di quella della deferoxamina in termini di AUC. L'emivita di eliminazione mono-esponenziale apparente del metabolita era di 1,3 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei conigli la deferoxamina mesilato causa malformazioni scheletriche. Tuttavia, questi effetti teratogeni nel feto venivano osservati a dosi tossiche per la madre. Nei topi e nei ratti la deferoxamina mesilato sembra essere priva di attività teratogena.

Non sono stati condotti studi sulla carcinogenicità a lungo termine.

Nelle cellule del linfoma del topo sono stati osservati segni di mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nessuno

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

48 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Fiala: Conservare ad una temperatura inferiore a 25 °C.

>Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione (il trattamento deve cominciare entro tre ore). Quando la ricostituzione viene eseguita in condizioni asettiche convalidate, la soluzione ricostituita può essere conservata per un massimo di 24 ore a 25 °C prima della somministrazione. Se non viene usata immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione prima della somministrazione sono responsabilità dell'utilizzatore. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

6.6 Natura e contenuto del contenitore

Vetro (Ph. Eur., tipo I) fiale contenenti un liofilizzato da biancastro a praticamente bianco, sigillate con un tappo di gomma (Ph. Eur., tipo I).

Dimensioni della confezione: Bt x 10 fiale x 500 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Esclusivamente monouso. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Si consiglia di utilizzare soluzioni appena preparate. Queste soluzioni mantengono l'efficacia per almeno 24 ore a 25 °C.

La soluzione ricostituita deve essere limpida. Non utilizzare se sono presenti particelle.

La deferoxamina iniettabile deve essere utilizzata preferibilmente sottoforma di soluzione acquosa al 10%, dissolvendo il contenuto di una fiala da 500 mg in 5 ml di acqua per iniezione.

Somministrazione intramuscolare: Il volume di solvente non deve essere inferiore a 3 ml per ogni grammo di deferoxamina mesilato (ricostituire ogni fiala da 500 mg di deferoxamina iniettabile con una quantità non inferiore ad 1,5 ml di acqua per iniezione).

Somministrazione endovenosa: la somministrazione endovenosa deve avvenire tramite infusione lenta. La soluzione al 10% di deferoxamina mesilato può essere diluita mediante soluzioni per infusioni usate di routine (infusione di cloruro di sodio allo 0,9%, infusione di destrosio al 5%, combinazione di soluzioni per infusione di cloruro di sodio allo 0,9% e di destrosio al 5%, soluzione di Ringer lattato), sebbene queste soluzioni non debbano essere usate come solventi per la sostanza in polvere. La velocità di infusione non deve superare 15 mg/kg/h per il primo 1 grammo di deferoxamina mesilato. La successiva somministrazione EV deve avvenire più lentamente, senza superare 125 mg/h.

Somministrazione sottocutanea: la deferoxamina iniettabile deve essere somministrata nell'arco di 8-24 ore, utilizzando una piccola pompa portatile in grado di effettuare una mini infusione continua.

Somministrazione intraperitoneale: è inoltre possibile aggiungere la soluzione di deferoxamina mesilato al 10% al liquido della dialisi e somministrarla per via intraperitoneale ai pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o in dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD).

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Suit. 115, 1065
Nicosia
Cipro

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

043361017 - "500 mg polvere per soluzione iniettabile o infusione" 10 flaconcini in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

<[Completare con i dati nazionali]>

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

<[Completare con i dati nazionali]>