

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. Denominazione del medicinale

DEFEROXAMINA MESILATO *Desfarma*

500 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2000 mg/20 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

2 Composizione qualitativa e quantitativa

Deferoxamina Mesilato Desfarma 500 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino a tappo perforabile contiene: deferoxamina mesilato 500 mg.

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

Deferoxamina Mesilato Desfarma 2000 mg/20 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Un flaconcino a tappo perforabile contiene: deferoxamina mesilato 2000 mg.

Una fiala solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili 20 ml.

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

Per le istruzioni per la diluizione del prodotto prima della somministrazione vedere sezione 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione".

Trattamento dell'accumulo cronico di ferro

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

Bambini e adulti

Si raccomanda di iniziare la terapia con Deferoxamina dopo le prime 10-20 trasfusioni di sangue o quando i livelli di ferritina sierica abbiano raggiunto il valore di 1000 ng/ml. Un sovraccarico di ferro o dosi eccessive di Deferoxamina potrebbero determinare un ritardo nella crescita. Nel caso in cui la chelazione sia iniziata prima 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.

Il dosaggio ed il modo di somministrazione devono essere determinati individualmente e, nel corso della terapia, adattati 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 Deferoxamina. 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

Deferoxamina e il livello di ferritina sierica, in $\mu\text{g/l}$, deve essere inferiore a 0,025). La dose giornaliera media di Deferoxamina è generalmente compresa tra 20 e 60 mg/kg.

In genere, pazienti con livelli di ferritina sierica inferiori a 2000 ng/ml necessitano di circa 25 mg/kg/die. Pazienti con livelli di ferritina sierica fra 2000 e 3000 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 valori di ferritina scendano al di sotto di 1000 ng/ml, aumenta il rischio di tossicità da Deferoxamina. È importante monitorare con particolare attenzione questi pazienti e prendere in considerazione la possibilità di ridurre la dose totale settimanale. Le dosi considerate corrispondono alle dosi medie giornaliere. Poiché molti pazienti assumono il farmaco 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 Deferoxamina migliora l'attesa di vita nei pazienti con talassemia.

L'infusione sottocutanea lenta, effettuata mediante 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. Deferoxamina deve essere somministrato con la pompa per 5-7 volte per settimana. Deferoxamina non è formulato per essere somministrato in bolo per via sottocutanea.

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 senza ulteriori inconvenienti per il paziente. Ciò è particolarmente utile per i pazienti che presentano una scarsa accettabilità all'infusione sottocutanea. La soluzione di Deferoxamina 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 Deferoxamina si dovrebbe utilizzare la pompa usuale. I pazienti e il personale paramedico devono essere informati di non accelerare l'infusione, poichè un bolo endovenoso di Deferoxamina può provocare un collasso (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

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 Deferoxamina 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 Deferoxamina rimasto nello spazio morto della linea, per la possibile insorgenza di un collasso (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego").

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 Deferoxamina (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"). 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

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

Il trattamento con Deferoxamina 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). È 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 Deferoxamina o un tentativo di terapia con Deferoxamina quando i livelli di ferro sierico si trovino nel range da 300 a 500 µg/dl.

L'infusione endovenosa continua di Deferoxamina rappresenta la via di somministrazione migliore, con un dosaggio raccomandato per l'infusione pari a 15 mg/kg per ora; esso deve essere ridotto non appena la situazione lo permetta, 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 Deferoxamina. Essa deve essere proseguita finchè 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 (quando i livelli di ferro scendono sotto i 100 µg/dl). Poichè in laboratorio non si possono misurare con accuratezza le concentrazioni sieriche di ferro in presenza di Deferoxamina, si può interrompere la terapia quando siano soddisfatti tutti gli altri criteri, nel caso in cui le concentrazioni di ferro sierico misurate non siano elevate;

- ripetute radiografie addominali in pazienti che dimostravano inizialmente delle radio-opacità multiple, dovrebbero rilevarne la scomparsa prima che la terapia con Deferoxamina sia interrotta, poichè queste servono da marker del continuo assorbimento di ferro;
- se il paziente all'inizio della terapia con Deferoxamina ha presentato una colorazione rossastra delle urine, il colore dovrebbe tornare normale, prima della sospensione di Deferoxamina (l'assenza di colorazione non è sufficiente da sola per interrompere la 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 Deferoxamina -Fe e Deferoxamina -Al sono dializzabili e 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 Deferoxamina. Anche in pazienti asintomatici si dovrebbe considerare la possibilità di un trattamento con Deferoxamina se i livelli di alluminio sierico sono molto superiori a 60 ng/ml ed il test di infusione del Deferoxamina è positivo (vedere "Test alla Deferoxamina"), in particolar modo se i risultati della biopsia ossea evidenziano una malattia ossea correlata all'alluminio.

Si devono somministrare 5 mg/kg di Deferoxamina una volta alla settimana (vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione"). In pazienti che dopo il test al Deferoxamina presentano livelli sierici di alluminio fino a 300 ng/ml, si deve somministrare il Deferoxamina 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 Deferoxamina, seguiti da un periodo di wash-out di 4 settimane, è necessario eseguire un test al Deferoxamina per infusione. Se

con 2 successivi tests al Deferoxamina , 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 Deferoxamina.

In pazienti in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD) o in dialisi peritoneale ciclica continua (CCPD), Deferoxamina 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. Comunque si può somministrare Deferoxamina anche per via intramuscolare, mediante infusione endovenosa lenta o sottocutanea.

Test alla Deferoxamina

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

1. Test alla Deferoxamina per l'accumulo di ferro in pazienti con normale funzionalità renale

Si iniettano 500 mg di Deferoxamina 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 (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 alla Deferoxamina per infusione per l'accumulo di alluminio in pazienti con insufficienza renale terminale

Si raccomanda di effettuare il test al Deferoxamina 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 Deferoxamina per infusione endovenosa lenta (vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione").

All'inizio della dialisi successiva (cioè 44 ore dopo l'infusione di Deferoxamina) si preleva un secondo campione di sangue, per

rideterminare il livello di alluminio sierico.

Il test alla Deferoxamina 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.

4.3 Controindicazioni

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

Grave insufficienza renale o anuria, nei casi in cui non si possa ricorrere alla dialisi.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Avvertenze

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

Alte dosi di Deferoxamina, specialmente in pazienti con bassi livelli di ferritina sierica, possono causare disturbi della visione e dell'udito (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati"). 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 Deferoxamina. 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 Deferoxamina. Le variazioni indotte dal farmaco sono di norma reversibili in caso di identificazione precoce. Il trattamento con Deferoxamina può essere ripreso successivamente a dosi ridotte, ma è necessario uno stretto controllo oftalmologico e/o audiologico.

Nei pazienti con normale funzionalità renale con accumulo di ferro la metà circa del complesso Deferoxamina-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 anche paragrafo 4.8 Effetti indesiderati).

Pazienti trattati con alte dosi di Deferoxamina 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 "Posologia e modo di somministrazione"). Il ritardo della crescita, se associato con dosi eccessive di Deferoxamina, deve essere ben distinto da quello causato dall'accumulo di ferro. Quello dovuto a Deferoxamina 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.

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

Si è notato che, in pazienti con accumulo patologico di ferro, Deferoxamina aumenta la predisposizione alle infezioni, per es. con *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*. Se un paziente in terapia con Deferoxamina 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 Deferoxamina.

In pazienti in terapia con Deferoxamina per accumulo di alluminio e/o ferro sono stati segnalati raramente casi di mucormicosi, alcuni con esito fatale. Se si manifesta qualche segno o sintomo sospetto, il trattamento con Deferoxamina deve essere interrotto, si devono eseguire tests micologici e istituire immediatamente un'idonea terapia. La mucormicosi può verificarsi anche in pazienti non in trattamento con Deferoxamina; ciò indica che altri fattori determinanti 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.

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

Precauzioni

Non deve essere somministrato a concentrazioni superiori al 10%, poiché, per via sottocutanea, ciò aumenta il rischio di reazioni locali (vedere paragrafo 6.6 "Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione". Quando si deve utilizzare obbligatoriamente la via intramuscolare, può essere necessario impiegare concentrazioni maggiori per facilitare l'iniezione.

La tecnica d'iniezione deve essere eseguita con attenzione.

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

In pazienti con grave accumulo cronico di ferro è stato riportato un peggioramento della funzionalità cardiaca a seguito di uso contemporaneo di Deferoxamina e alte dosi di vitamina C (oltre 500 mg/die). La disfunzione cardiaca è risultata reversibile con la sospensione della vitamina C. Quando Deferoxamina e vitamina C devono essere somministrati contemporaneamente, si dovrebbero 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 Deferoxamina;
- somministrare vitamina C solo se il paziente è in regolare terapia con Deferoxamina 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.

Si raccomanda di effettuare esami oftalmologici e audiologici specialistici prima di iniziare un trattamento con Deferoxamina 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 Deferoxamina (in mg/kg) e i livelli di ferritina sierica (in $\mu\text{g/l}$), al di sotto di 0,025.

I pazienti in età pediatrica in trattamento con Deferoxamina dovrebbero essere controllati ogni 3 mesi per verificare il peso corporeo e la crescita

staturale (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”).

In pazienti con encefalopatia alluminio-correlata alte dosi di Deferoxamina possono esacerbare una disfunzione neurologica (convulsioni), probabilmente a causa di un aumento improvviso dell'alluminio in circolo (vedere paragrafo 4.8 Effetti indesiderati). Deferoxamina 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 una diminuzione del calcio sierico ed un peggioramento dell’iperparatiroidismo.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

In pazienti con grave accumulo cronico di ferro, trattati contemporaneamente con Deferoxamina ed alte dosi di vitamina C (oltre 500 mg/die), è stato osservato un peggioramento della funzionalità cardiaca (vedere paragrafo 4.4 “Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego”), 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 Deferoxamina legato al gallio 67. E’ consigliabile la sospensione di Deferoxamina 48 ore prima della scintigrafia.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nel coniglio la deferoxamina ha dimostrato un possibile potenziale teratogeno (vedere paragrafo 5.3 “Dati preclinici di sicurezza”). Fino ad oggi tutte le pazienti sottoposte a terapia con Deferoxamina durante la gravidanza hanno partorito bimbi senza malformazioni. Durante la gravidanza, specialmente nei primi tre mesi, Deferoxamina dovrebbe essere somministrato solo quando a giudizio del medico, il suo impiego sia di vitale necessità.

Donne in età fertile

Comunque i benefici per la madre devono essere soppesati con eventuali rischi per il bambino.

Allattamento

Non è noto se deferoxamina passa nel latte materno.

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

Deferoxamina Mesilato Desfarma compromette la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. In particolare, i pazienti che manifestino capogiri o altri disturbi del sistema nervoso centrale, della vista o dell'udito, dovrebbero evitare di guidare autoveicoli o azionare macchinari (vedere paragrafo 4.8 "Effetti indesiderati").

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse (Tabella 1) sono elencate secondo la categoria di frequenza, riportando per prima la reazione avversa più frequente, e mediante l'utilizzo della seguente convenzione: *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).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

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

Infezioni e infestazioni	
Raro:	Mucormicosi (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
Molto raro:	Gastroenterite da Yersinia (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto raro:	Patologie ematiche (comprese trombocitopenia, leucopenia).
Disturbi del sistema immunitario	
Molto raro:	Shock anafilattico. reazione anafilattica, edema angioneurotico.
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea.
Molto raro:	Disturbi neurologici, capogiri, precipitazione o esacerbazione della encefalopatia dialitica alluminio-correlata, neuropatia periferica, parestesia (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
Non nota:	Convulsioni (vedi Note speciali in fondo).
Patologie dell'occhio	

Raro: Perdita della visione, scotoma, degenerazione della retina, neurite ottica, cataratta, diminuita acutezza visiva, visione offuscata, cecità notturna, difetti del campo visivo, cromatopsia (alterata percezione dei colori), opacità corneali (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e Note speciali in fondo).

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Sordità neurosensoriale, tinnito (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e Note speciali in fondo).

Patologie vascolari

Raro: Ipotensione se non sono rispettate le raccomandazioni per la somministrazione (vedi 4.2 Posologia e modo di somministrazione e 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Non comune: Asma.

Molto raro: Ambascia respiratoria acuta, infiltrazione polmonare (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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 e alterazioni ossee (es. displasia metafisaria) a dosi alte e nei bambini piccoli (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e Note speciali in fondo).

Non nota: Spasmi muscolari.

Patologie renali e urinarie

Non nota: Insufficienza renale acuta, tubulopatia renale, aumento della creatinina ematica (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego e 4.9 Sovradosaggio).

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: Reazioni al sito di iniezione che includono dolore, tumefazione, infiltrazione, eritema, prurito, escara, croste (vedi Note speciali in fondo).

Comune: Febbre.

Non comune: Reazioni al sito di iniezione comprendenti vescicole, edema, sensazione di bruciore (vedi 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 Deferoxamina e livelli sierici di ferritina deve essere inferiore a 0,025).

Le varie patologie dell'occhio sono rare, tranne che in caso di somministrazione di dosi elevate (vedi 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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 nei primi tre anni di vita. Se le dosi sono mantenute a valori di 40 mg/kg o inferiori, il rischio è considerevolmente ridotto.

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. Le 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).

Convulsioni sono state riportate principalmente nei pazienti dializzati con sovraccarico di alluminio (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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

“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 www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili”.

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

L'involontaria somministrazione di una dose eccessiva di Deferoxamina 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 (vedi 4.8 Effetti indesiderati).

Trattamento

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

6 Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Deferoxamina Mesilato Desfarma **500 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

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

Deferoxamina Mesilato Desfarma **2000 mg/20 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Una fiala solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili 20 ml.

6.2. Incompatibilità

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

6.3. Periodo di validità

A confezionamento integro: 18 mesi

Dopo ricostituzione: vedere paragrafo 6.4 “Precauzioni particolari per la conservazione”

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

Conservare i flaconcini di polvere per soluzione iniettabile ad una temperatura non superiore a 25°C .

Conservare i flaconcini nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Deferoxamina Mesilato Desfarma **500 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile** - Astuccio contenente 10 flaconcini di vetro chiaro tipo I da 10 ml con tappo perforabile e ghiera in alluminio "flip-off" di colore verde; 10 fiale di vetro chiaro tipo I e foglio illustrativo.

Deferoxamina Mesilato Desfarma 2000 mg/20 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile -- Astuccio contenente 1 flacone di vetro chiaro da 50ml con tappo perforabile e ghiera di alluminio "flip-off" di colore arancio, 1 fiala di vetro chiaro tipo I e foglio illustrativo."

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per via parenterale, il farmaco viene generalmente utilizzato sotto forma di una soluzione al 10% in acqua per preparazioni iniettabili. Si iniettano 5 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flacone contenente 500 mg di polvere di Deferoxamina Mesilato Desfarma (o 20 ml di acqua per preparazioni iniettabili nel flacone contenente 2g di polvere di Deferoxamina Mesilato Desfarma), agitando bene il flacone. Si devono usare solo soluzioni limpide e incolori o lievemente gialline. La soluzione di Deferoxamina Mesilato Desfarma al 10% può essere ulteriormente diluita con i normali liquidi trasfusionali (NaCl , glucosio). Deferoxamina Mesilato Desfarma disciolto può essere anche aggiunto alla soluzione di dialisi e somministrato per via intraperitoneale a pazienti CAPD e CCPD.

Per il test di infusione al Deferoxamina Mesilato Desfarma ed il trattamento dell'accumulo cronico di alluminio, i 5 ml di soluzione di Deferoxamina Mesilato Desfarma contenuti nel flacone 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 Deferoxamina Mesilato Desfarma e la si aggiunge a 150 ml di soluzione salina allo 0,9% (NaCl).

Deferoxamina Mesilato Desfarma 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 Deferoxamina Mesilato Desfarma 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 Deferoxamina Mesilato Desfarma con alcool e iniettare il contenuto della siringa nel flacone.
3. Agitare bene il flacone per dissolvere il farmaco.
4. Aspirare il farmaco disciolto 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 molto accuratamente la pelle con alcool prima di inserire 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.

Alla concentrazione raccomandata del 10%, la soluzione ricostituita appare limpida, incolore o lievemente giallina.

Si devono utilizzare solo soluzioni limpide.

Soluzioni opache o torbide devono essere eliminate.

7 TITOLARE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Desfarma S.r.l.
Via Lanzone, 31
20132 Milano
Italia

8 NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Deferoxamina Mesilato Desfarma 10 flaconcini contenente **500 mg polvere per soluzione iniettabile** + **10 fiale solvente da 5 ml contenente acqua per preparazioni iniettabili**

AIC n.

Deferoxamina Mesilato Desfarma 1 flacone contenente 2000 mg polvere per soluzione iniettabile + 1 fiala solvente da 20 ml contenent acqua per preparazioni iniettabili

AIC n.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Deferoxamina Mesilato Desfarma 500 mg/5 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

Deferoxamina Mesilato Desfarma 2000 mg/20 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Determinazione AIFA del

Agenzia Italiana del Farmaco