

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Десферал 0,5 g прах за инжекционен разтвор
Desferal 0,5 g powder for solution for injection

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 9800063

Разрешение № ВВ/МА/МБ-528/6

Одобрение № / 18-09-2018

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 0,5 g дефероксаминов мезилат (deferoxamine mesilate/ desferrioxamine methane sulphonate).

За пълния списък с помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен разтвор.
Прах - бял до почти бял на цвят.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Терапевтични:

Монотерапия чрез хелиране на хронично натрупване на желязо при:

- трансфузионна хемосидероза, особено при таласемия майор, сидеробластна анемия, автоимунна хемолитична анемия и други хронични анемии;
- идиопатична (първична) хемохроматоза у пациенти, при които поради съпътстващи заболявания - тежка анемия, хипопротеинемия, е невъзможно да се извърши кръвопускане;
- натурпване на желязо при порфирия кутанеа тарда при пациенти, при които е невъзможно кръвопускане.

Лечение на остро отравяне с желязо.

Лечение на хронично натрупване на алуминий при болни с терминална бъбречна недостатъчност на хемодиализа със:

- свързани с алуминий заболявания на костите;
- диализна енцефалопатия;
- свързана с алуминий анемия.

Диагностични:

За диагностициране на натрупване на желязо или алуминий.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечение на хронично натрупване на желязо:

Главната цел на хелатната терапия при натрупване на желязо при добре контролирани пациенти е да се постигне баланс в обмяната на желязото и да се предотврати хемосидероза, докато при свръхобременени пациенти стремежът е към отрицателен баланс на желязото, за да се намалят увеличените натрупвания от желязо и да се предотвратят токсичните му ефекти.



Деца и възрастни:

Лечението с Десферал трябва да започне след първите 10 до 20 кръвопреливания или когато има данни от клинично наблюдение, че има хронично натрупване на желязо (напр. при серумно ниво на феритин ≥ 1000 ng/ml. В резултат от претоварване с желязо или прекомерно високи дози Десферал може да възникне забавяне в растежа. Ако хелирането започне при пациенти под 3-годишна възраст, растежът трябва да се следи внимателно, като средната дневна доза не бива да превишава 40 mg/kg.

Дозировката и начина на прилагане може да бъде индивидуално определен и адаптиран по време на курса на лечение според остротата на обременяване с желязо на пациента. Трябва да се използва най-ниската ефективна дозировка. За да се направи оценка на отговора към хелатната терапия, първоначално трябва да се проследи отделянето на желязо в урината за 24 часа всеки ден и да се установи отговора към повишаващи се дози Десферал. Веднъж, след като е установена подходящата дозировка, нивото на отделяне на желязо в урината трябва да се определя на интервали през няколко седмици. Иначе, средната дневна доза може да се адаптира според стойността на феритин, за да се поддържа терапевтичен индекс под 0,025 (т.е. средната дневна доза в mg/kg Десферал, разделена на серумното ниво на феритин, в микрограма/l да е под 0,025). Терапевтичният индекс е много важно средство за предпазване на пациента от нарастваща хелация, но не е заместител на внимателното клинично наблюдение.

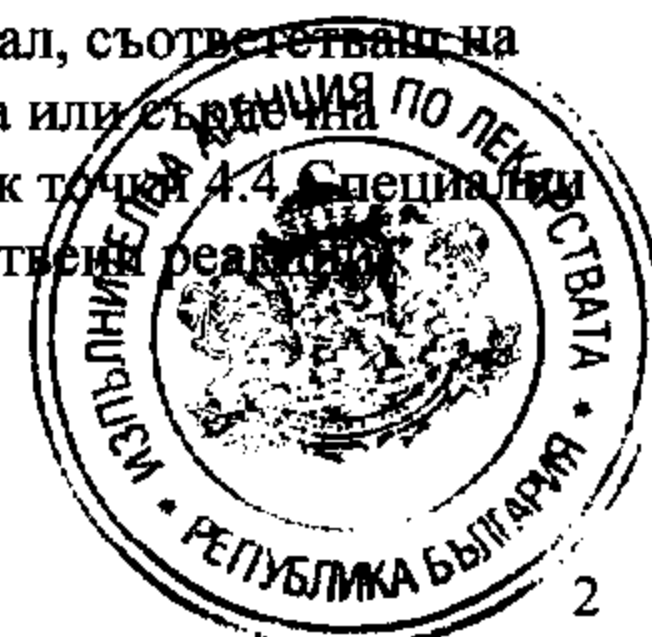
Средната дневна дозировка обикновено е между 20 и 60 mg/kg. Като цяло, терапията на пациенти със серумно ниво на феритин под 2 000 ng/ml изисква около 25 mg/kg дневно. При пациенти със серумни нива на феритин между 2 000 и 3 000 ng/ml е необходимо около 35 mg/kg дневно. При пациенти с по-висок серумен феритин е възможна необходимост от дози до 55 mg/kg дневно. Не се препоръчва системно превишаване на средна дневна доза от 50 mg/kg, освен ако не е необходимо много интензивно хелиране при пациенти със завършен растеж. Ако стойностите на феритина паднат под 1 000 ng/dl, нараства риска от токсични ефекти на Десферал; необходимо е особено внимателно мониториране на тези пациенти, както и да се разгледа възможността за евентуално понижение на общата седмична доза. Определените тук дози са средните дневни дози. Тъй като повечето пациенти приемат Десферал по-малко от 7 дни в седмицата, действителната доза на инфузия е по-ниска от средната дневна доза; т.е. ако се изисква средна дневна доза от 40 mg/kg и пациентът носи помпата 5 нощи в седмицата, всяка инфузия трябва да съдържа 56 mg/kg.

Редовното хелиране с Десферал има доказан ефект за подобряване на очакваната продължителност на живот при пациенти с таласемия.

Бавна *подкожна инфузия*, използвайки портативна, лека инфузионна помпа за период от 8 до 12 часа се счита за ефективна и особено подходяща за амбулаторни пациенти, но приложението може да се извърши и за период от 24 часа. Обикновено Десферал трябва да се прилага с помощта на помпа 5 до 7 пъти седмично. Десферал не може да се приложи чрез субкутанно болусно инжектиране.

Пациенти в напреднала възраст

Клиничните изпитвания с Десферал не включват достатъчен брой пациенти на възраст 65 и повече години, за да може да се определи дали отговора на терапията при тях е различен от този при по-млади пациенти. Като цяло, изборът на доза при възрастни пациенти трябва да е внимателен, обикновено се започва с най-ниската доза от дозовия интервал, съответстващ на по-голяма честота при тези пациенти на намалена чернодробна, бъбречна или сърдечна функция като съпътстващо заболяване или друга лекарствена терапия (вж точки 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба и 4.8 Нежелани лекарствени реакции).



Чернодробна недостатъчност

Не са провеждани клинични изпитвания при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Интравенозна инфузия по време на кръвопреливане

Наличието на система по време на кръвопреливането прави възможно прилагането на венозна инфузия напр. при пациенти, отказващи лечение чрез подкожните инфузии. Разтвора на Десферал не бива да се прибавя директно в кръвната банка, но може да се добави към системата чрез "Y" адаптор, разположен в близост до мястото на венозно вливане. Помпата на пациента трябва да се използва за приемане на Десферал както обикновено. Поради ограниченото количество на лекарството, което може да се влее чрез венозна инфузия по време на преливане на кръв, клиничната полза от този начин на приложение е ограничена. Пациентите и медицинските сестри трябва да бъдат предупредени да не ускоряват инфузията, тъй като интравенозния болус на Десферал може да доведе до циркулаторен колапс (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Продължителна венозна инфузия

Имплантираната венозна система може да се използва при интензивно хелиране. Продължителната венозна инфузия е показана при пациенти, при които са невъзможни продължителни подкожни инфузии, както и при тези със сърдечни заболявания, дължащи се на натрупването на желязо. Дозата Десферал зависи от степента на натрупване на желязо. Редовно трябва да се измерва отделеното желязо в урината за 24 часа и дозировката да се намалява пропорционално. Да се внимава при внезапно измъкване на системата, за да се избегне рязко вливане на остатъчен Десферал, който може да се намира в пространство между контейнера и иглата на системата, тъй като това може да доведе до циркулаторен колапс (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Мускулно приложение

Тъй като подкожните инфузии са по-ефективни, мускулните инжекции се прилагат само в случай, когато подкожните инфузии са неизпълними.

Който и път на приложение да бъде избран, индивидуалната поддържаща доза ще зависи от степента на екскреция на желязо при отделния пациент.

Едновременна употреба на витамин С

Пациенти с натрупване на желязо обикновено имат недостиг на витамин С, вероятно защото желязото окислява витамина. Като допълнение към хелатната терапия, може да се добави витамин С в дози до 200 mg дневно, разделени в отделни приеми, след като пациента започне редовна терапия с Десферал (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Витамин С увеличава наличността на хелатно желязо. Обикновено 50 mg са достатъчни при деца под 10 години, а 100 mg са достатъчни при по-големи деца. По-високи от тези дози витамин С не водят до допълнително нарастване на екскрецията на железния комплекс.

Лечение на остро отравяне с желязо:

Десферал е допълнение към стандартните методи, обичайно използвани в терапията на остро отравяне с желязо.

Терапия с Десферал е показана, при който и да е от следните случаи:

- всички пациенти, с непреходни леки симптоми (напр. повече от един епизод на повръщане или на диария);
- пациенти с прояви на летаргия, силни абдоминални болки, хиповолемия и/или хипотензия.



- пациенти с положителни абдоминални рентгенографски резултати, показващи множествени рентген-позитивни сенки (повечето от тези пациенти в последствие развиват симптоматично отравяне с желязо);
- всеки симптоматичен пациент с нива на серумното желязо над 300 до 350 микрограма/dl, независимо от тоталния капацитет за свързване на желязо (ТКСЖ). Препоръчва се също да се разгледа възможността за консервативен подход без терапия с Десферал, когато серумните нива на желязото са в областта 300 до 500 микрограма/dl при асимптоматични пациенти, както и при онези с самоограничаващо се повръщане без кръв или диария без други симптоми.

Продължителното интравенозно прилагане на Десферал е предпочитания път на прилагане, като се препоръчва скорост на инфузията 15 mg/kg за час, която трябва да бъде намалена колкото се може по-скоро, обикновено след 4-6 часа, така че общата интравенозна доза да не превишава препоръчаните 80 mg/kg за период от 24-часа.

Счита се, че следните предложени критерии представляват необходимите предпоставки за прекратяване на приема на Десферал. Хелатната терапия трябва да продължи, докато всички от изброените критерии бъдат задоволени:

- липса на признаци и симптоми на системно отравяне с желязо у пациента (т.е. без ацидоза и без влошаваща се хепатотоксичност);
- в идеалния случай, коригираното серумно ниво на желязо би следвало да е нормално или ниско (напр. под 100 микрограма/dl). Тъй като лабораторно не може да се измери точното серумно съдържание на желязо при наличието на Десферал, спирането на Десферал се приема за оправдано, когато всички останали критерии са изпълнени, ако измерените серумни нива на желязо не са повишени;
- да се повтори рентгенографския тест, при пациенти които в началото показват множествени рентген-позитивни сенки, за да е сигурно, че те са изчезнали преди спиране на Десферал, тъй като те служат като маркер за продължаваща абсорбция на желязо;
- ако пациентът първоначално развие лаково оцветяване на урината при терапия с Десферал, се счита за обосновано възвръщане на нормалния цвят на урината преди спиране на Десферал (липсата на лакова урина не е достатъчно основание за спиране на терапията с Десферал).

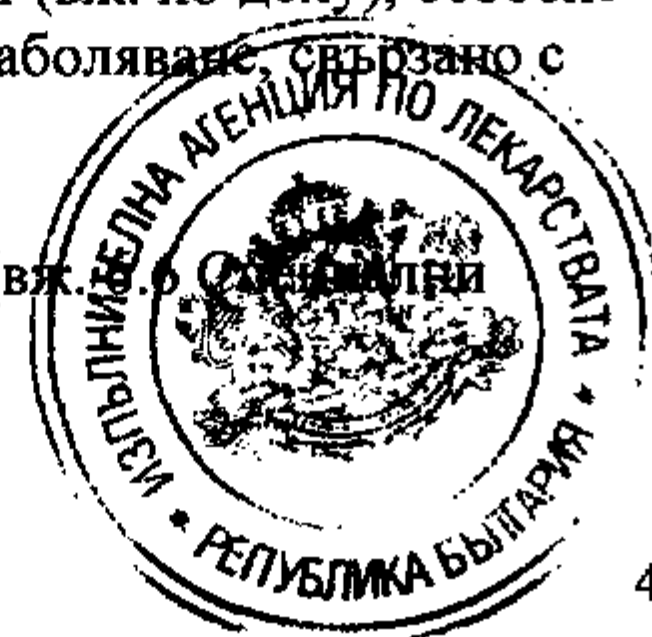
Ефективността на лечението зависи от адекватното отделяне на урина, за да се осигури отделянето на желязния комплекс фериоксамин от организма. Ако се развие олигурия или анурия, може да възникне необходимост от перитонеална диализа, хемодиализа или хемофилтрация.

Лечение на хронично натрупване на алуминий при пациенти с терминална бъбречна недостатъчност

Комплексите на Десферал с желязо и алуминий се диализират. При пациенти с бъбречна недостатъчност тяхното елиминирание ще се увеличи при диализа.

Пациенти с поява на симптоми за функционално увреждане на органите поради натрупване на алуминий трябва да бъдат лекувани с Десферал. Дори при асимптоматични пациенти трябва да се прецени възможността за лечение с Десферал в случай, че серумните нива на алуминий са над 60 ng/ml и са свързани с положителен Десфералов инфузионен тест (вж. по-долу), особено в случаите, когато находките от костна биопсия насочват към костно заболяване, свързано с алуминий.

Десферал трябва да се прилага в дозировка 5 mg/kg веднъж седмично (вж. в началото на страницата за предпазни мерки при изхвърляне и работа).



При пациенти след дефероксаминов (ДФО) тест и серумни нива на алуминий до 300 ng/ml, Десферал трябва да се прилага като бавна интравенозна инфузия по време на последните 60 мин. от диализната процедура. При пациенти след ДФО тест и серумни нива на алуминий със стойност над 300 ng/ml Десферал трябва да се прилага като бавна интравенозна инфузия 5 часа преди диализната процедура. След приключване на първия тримесечен курс на лечение с Десферал, последван от 4-седмичен период на почистване е необходимо провеждане на инфузионен тест за Десферал. Ако при два поредни инфузионни теста за Десферал, проведени през интервал от 1 месец, покажат серумни нива на алуминий по-малко от 50 ng/ml над изходното ниво, не се препоръчва продължаване на терапията с Десферал.

При пациенти на постоянна амбулаторна перитонеална диализа (ПАПД) или продължителна циклична перитонеална диализа (ПЦПД) Десферал трябва да се прилага в доза от 5 mg/kg веднъж седмично преди последния обмен за деня. При тези пациенти се препоръчва интраперитонеалния път на въвеждане. Десферал може да се приложи, също така мускулно, бавно интравенозно или подкожно.

Десфералов тест

Този тест се базира на принципа, че при нормални субекти Десферал не предизвиква повишаване на екскрецията на желязо и алуминий над определен лимит.

1. Десфералов тест за натрупване на желязо при пациенти с нормална бъбречна функция
500 mg Десферал се инжектира мускулно. Събира се урина в продължение на 6 часа и се изследва съдържанието на желязо в нея. Отделяне на 1 до 1,5 mg (18 до 27 микромола) за 6 часа предполага натрупване на желязо: стойности над 1,5 mg (27 микромола) определено се считат за патологични. Тестът дава резултат само при нормална бъбречна функция.

2. Десфералов инфузионен тест за натрупване на алуминий при терминална бъбречна недостатъчност:

При пациенти с нива на серумния алуминий над 60 ng/ml и стойности на феритина над 100 ng/ml се препоръчва провеждането на Десфералов инфузионен тест. Непосредствено преди началото на хемодиализата се взима кръвна проба, за да се определи изходната стойност на серумния алуминий.

По време на последните 60 минути от хемодиализната процедура се прилага дозата от 5 mg/kg като бавна венозна инфузия (вж. 6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа)

В началото на следващата хемодиализна процедура, т.е. 44 часа след гореспоменатата инфузия на Десферал, се взима втора кръвна проба, за да се определи повторно стойността на серумния алуминий.

Десфераловият тест се счита за положителен, ако се наблюдава покачване на серумния алуминий, по-голямо от 150 ng/ml. Отрицателният тест обаче, не изключва диагнозата "натрупване на алуминий".

4.3 Противопоказания

Доказана свръхчувствителност към активната субстанция освен, при успешна десенсибилизация, която прави терапията възможна.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Предупреждения

Бърза венозна инфузия



Бързата венозна инфузия може да доведе до хипертония и шок (зачервяване на лицето, тахикардия, циркулаторен колапс и уртикария).

Зрителни и слухови нарушения

Високи дози Десферал, особено при пациенти с ниски стойности на плазмен феритин, могат да доведат до смущения в зрението и слуха (вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции). Пациенти с бъбречна недостатъчност, на поддържаща диализа и с ниски нива на феритин могат да бъдат особено предразположени към нежелани реакции. Зрителни симптоми са били докладвани след единични дози Десферал. При ниско дозова терапия се намалява и риска от нежелани реакции. В случай на зрителни или слухови смущения, Десферал трябва незабавно да се спре. Промените, предизвикани от Десферал в повечето случаи са обратими при ранна диагноза. По-късно лечението с Десферал може да се възобнови с по-ниски дози, и при непосредствен мониторинг на аудиовизуалната функция.

Зрителен и слухов тест, проведени от специалист се препоръчват преди започване на терапията с Десферал, както и през определен период (всеки 3 месеца), особено ако нивата на феритин са ниски. При пациентите с таласемия, рискът от аудиометрични нарушения може да се понижи като съотношението между средната дневна доза Десферал (mg/kg) и серумния феритин (микрограма/l) се поддържа под 0,025.

Бъбречна недостатъчност

Приблизително половината от металния комплекс се екскретира чрез бъбреците при пациенти с натрупване на желязо и нормална бъбречна функция. При пациенти с тежка бъбречна недостатъчност се изисква повишено внимание. Железните и алуминиевите комплекси на дефероксамин подлежат на диализа; при пациенти с бъбречна недостатъчност елиминирането им може да се увеличи чрез диализа.

Съобщени са единични случаи на остра бъбречна недостатъчност (вж. 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Трябва внимателно да се проследяват промените в бъбречната функция (напр. повишен серумен креатинин).

Педиатрични пациенти: забавяне на растежа

При пациенти с ниски серумни нива на феритин на високи дози Десферал или при пациенти в ранна възраст (<3 год. при инициране на терапията) се свързват със забавяне на растежа (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение "лечение на хронично натрупване на желязо"). Забавяне на растежа, свързано с високи дози Десферал, трябва да се разграничава от забавяне на растежа вследствие на натрупване на желязо. Забавянето на растежа при употреба на Десферал е рядко, ако дозата се поддържа под 40 mg/kg. Ако забавения растеж се свързва с дози, над тази стойност, след намаляване на дозата при някои пациенти, скоростта на растеж може да се възстанови, но не се достига на предполагаемия ръст на възрастен индивид.

Деца, на които се назначава Десферал на всеки три месеца трябва да се проследяват за телесно тегло и растеж на височина (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Остър дихателен дистрес синдром

Остър дихателен дистрес синдром е описан след терапия с прекомерно високи дози Десферал при пациенти с остра интоксикация с желязо, както и при пациенти с таласемия. Ето защо препоръчаните дневни дози не бива да се превишават.

Инфекции

При пациенти, страдащи от натрупване на желязо има съобщения, че Десферал увеличава възприемчивостта към инфекции, т.е. към *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis*. Ако пациент, лекуван с Десферал получи треска, свързана с остър ентерит/ентероколит, дифузна абдоминална болка, или фарингит, лечението с Десферал временно трябва да се



преустанови и веднага да се започне подходяща антибиотична терапия след бактериологични тестове. Лечението с Десферал може да продължи след излекуване на инфекцията. Редки случаи на мукормикоза, някои от които с фатален изход са докладвани при пациенти, получаващи Десферал за лечение на свръхобременяване с алуминий и/или желязо. Ако настъпят някои от подозираните признаци или симптоми, прилагането на Десферал трябва да се прекрати, да се направят микологични изследвания и незабавно да се предприеме подходящо лечение. Мукормикоза може също да се наблюдава при пациенти, които не получават Десферал, като се вземат под внимание други фактори (като диализа, захарен диабет, нарушен киселинно-алкалният баланс, злокачествени хематологични новообразувания, лекарства подтискащи имунната система или компрометирана имунна система), които могат да окажат влияние за развиване на тази инфекция.

Сърдечна недостатъчност при високи дози витамин С

При пациенти с тежко хронично натрупване на желязо се съобщава за влошаване на сърдечната функция след едновременно лечение с Десферал и високи дози витамин С (повече от 500 mg дневно). Сърдечната дисфункция е обратима при прекратяване на приложението на витамин С. Трябва да се вземат следните предпазни мерки, когато се налага едновременна употреба на Десферал и витамин С:

- добавките от витамин С не трябва да се дават на пациенти със сърдечна недостатъчност;
- лечението с витамин С трябва да започне само след едномесечно първоначално лечение с Десферал;
- витамин С трябва да се дава само ако пациентът получава редовно Десферал, най-добре веднага след включване на помпата;
- да не се превишава дневната доза от 200 mg витамин С, на разделен прием;
- препоръчва се мониторинг на сърдечната функция по време на комбинираната терапия.

Пациенти, лекувани за натрупване на алуминий

При пациенти с енцефалопатия, в резултат от натрупване на алуминий, високите дози Десферал могат да утежнят неврологичната дисфункция (гърчове), вероятно в следствие на остро увеличаване на алуминия в кръвообращението (вж. 4.8 Нежелани лекарствени реакции). Десферал може да ускори появата на диализна деменция. Има съобщения, че предварително лечение с клоназепам може да предотврати това неврологично усложнение. В резултат от лечението на натрупването на алуминий може да се стигне до хипокалциемия и утежняване на хиперпаратиреоидизма.

Инструкции за употреба и съхранение

Десферал не трябва да се прилага в дозировки по-големи от препоръчваните. Лекарственият продукт не трябва да се прилага в концентрации по-високи от 95 mg/ml при подкожно приложение, тъй като това повишава риска от локални реакции при този начин на прилагане (вж. 6.6 Инструкции за употреба, съхранение и изхвърляне). Когато интрамускулното приложение е единственият възможен път на въвеждане, може да са необходими по-високи дози, за да се улесни инжекцията (вж. 6.2 Несъвместимости).

При препоръчваната концентрация от 95 mg/ml, разтворът е бистър и безцветен до леко жълтеникав. Трябва да се използват само бистри разтвори. Опалесциращите и мътните разтвори трябва да се изхвърлят. Трябва повишено внимание към инжекционната техника.

За подкожни инфузии иглата не трябва да се въвежда твърде близо до дермата.

Оцветяване на урината

Отделянето на желязния комплекс може да причини червеникаво-кафяво оцветяване на урината.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие



Едновременното лечение с Десферал и фенотиазиновото производно прохлорперазин може да доведе до временни разстройства в съзнанието.

При пациенти с тежко хронично желязосъхраняващо заболяване и комбинирана терапия с Десферал и високи дози витамин С (повече от 500 mg на ден) се среща влошаване на сърдечната функция (вж. 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба), което е обратимо след спирането на витамин С.

Сцинтиграфските резултати с галий-67 могат да се компрометират, поради бързото екскретиране с урината на свързан с Десферал галий-67.

Препоръчва се прекратяване на лечението с Десферал 48 часа преди сцинтиграфията.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Данните за приложение на дефероксамин при бременни са ограничени. При опити със зайци, дефероксамин е с доказан тератогенен потенциал/репродуктивна токсичност (вж. Данни при животни). Няма данни за риска за плода/майката.

Във всеки отделен случай трябва да се прави внимателна преценка на ползите от лечението с дефероксамин за майката спрямо евентуалните рискове за детето.

Лактация

Не е известно дали дефероксамин преминава в кърмата. Тъй като много лекарства се екскретират в млякото и поради възможната поява на сериозни нежелани реакции при кърмачета/новородени, трябва да се вземе решение дали майката да кърми или да се започне лечение, като се вземе под внимание важността на лекарството за майката.

Жени с детероден потенциал

При всички случаи трябва да се съпоставят ползите за майката и рисковете за детето.

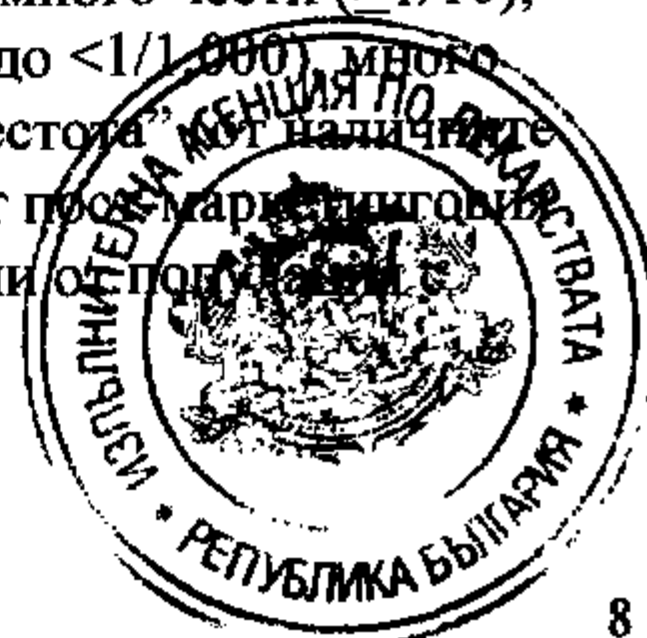
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациенти, при които се появи замаяност, други смущения от страна на ЦНС или смущения в слуха и зрението не трябва да шофират и работят с машини (вж. 4.8. Нежелани лекарствени реакции).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции са подредени според MedDRA-база данни на системно-органи класове. Във всеки системно-органен клас нежеланите лекарствени реакции са подредени според честотата, като най-честите са на първо място. Класирани по честота, нежеланите реакции са подредени в низходящ ред по своята важност.

Освен това съответната честота също е условие за всяка нежелана лекарствена реакция и е използвана следната възприета класификация (CIOMS III): много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$), включително изолирани съобщения: "с неизвестна честота". Наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата на съобщенията от про-маркетингови опит нежелани лекарствени реакции, тъй като съобщенията са направени от популация с неизвестна големина).



Някои признаци и симптоми, докладвани като нежелани реакции може да са проява на подлежащо заболяване (натрупване на желязо и/или алуминий).

Таблица 1 Нежелани лекарствени реакции

Ифекции и паразитози	
Редки:	Мукормикоза
Много редки:	Gastroenteritis Yersinia
Нарушения в кръвоносната и лимфна система	
Много редки:	Кръвни нарушения (вкл. тромбоцитопения, левкопения)
Нарушения в имунната система	
Много редки:	Анафилактичен шок, анафилактични реакции, ангиоедем
Нарушения в нервната система	
Чести:	Главоболие
Много редки:	Неврологични нарушения, вкл. замаяност, ускоряване или изостряне на свързаната алуминий диализна енцефалопатия, периферна невропатия, парестезия
С неизвестна честота:	Гърчове (вж. Забележки по-долу)
Нарушения в очите	
Редки:	Загуба на зрение, дегенерация на ретината, оптичен неврит, катаракта, намалена зрителна острота, замъглено виждане, кокоша слепота, дефекти в зрителното поле, нарушения в цветното виждане (дисхроматопсия), корнеални петна.
Нарушения в ушите	
Нечести:	Загуба на слуха с висока честота и тинитус.
Васкуларни смущения	
Редки:	Хипотония, тахикардия и шок, ако не се следват препоръчаните предпазни мерки при употреба на Десферал.
Респираторни, торакални и медиастинални нарушения	
Нечести:	Астма
Много редки:	Респираторен дистрес синдром, интерстициални белодробни инфилтрати.
Гастроинтестинални нарушения	
Чести:	Гадене
Нечести:	Повръщане, абдоминална болка
Много редки	Диария
Нарушения в кожата и подкожните тъкани	
Чести:	Уртикария
Много редки:	Генерализиран обрив
Нарушения в мускулно-скелетния апарат, съединителната тъкан и костите	
Много чести:	Артралгия, миалгия
Чести:	Забавяне на растежа и костни промени (метафизеална дисплазия), при по-високи дози малки деца (вж. Забележки по-долу).
С неизвестна честота	Мускулни спазми
Нарушения в бъбреците и урогениталния тракт	



С неизвестна честота:	Остра бъбречна недостатъчност, нарушения на бъбречните тубули, повишение на кръвния креатинин.
Общи нарушения и състояния в мястото на приложение	
Много чести:	Реакцията в мястото на приложение включва болка, подуване, втвърдяване, еритема, пруритус, сърбеж и обрив (вж. Забележки по-долу)
Чести:	Пирексия
Нечести:	Везикули и оток на мястото на приложение (вж. Забележки по-долу)

Забележки

Нервносензорната глухота и тинитус са нечести, ако дозите са в рамките на препоръчаните и ако се понижават, при понижаване на нивата на феритин (съотношение между средната дневна доза Десферал и серумния феритин да е под 0,025).

Различните очни смущения възникват рядко, освен ако се дават високи дози (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Забавяне на растежа и костни нарушения (метафизеална дисплазия) са чести при пациенти на хелатна терапия, на дози над 60 mg/kg, специално тези, при които хелирането на желязото е започнало през първите 3 години от живота. Ако дозите се поддържат под 40 mg/kg или по-ниски, рискът е значително по-малък.

Болка, подуване, втвърдяване, еритема, пруритус, сърбеж и обрив на мястото на инжектиране или прилагане на инфузията са много чести. Местните прояви може да се съпътстват от общи реакции като артралгия/миалгия (много чести), главоболие (често), уртикария (често), гадене (често), треска (често), пирексия (често) повръщане (нечесто), абдоминална болка (нечесто) или асма (нечесто).

Отделянето на желязния комплекс може да причини червеникаво-кафяво оцветяване на урината.

Гърчове са съобщавани най-вече при пациенти на диализа със свръхобременяване с алуминий (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Редки случаи на повишени трансaminaзи са съобщавани при пациенти, които са лекувани с Desferal, но не е доказана причинно-следствена връзка.

Пациенти, лекувани за хронично натрупване на алуминий

В резултат от хелатното лечение с Десферал при натрупването на алуминий може да се стигне до хипокалциемия и утежняване на хиперпаратиреоидизма. (вж. точка 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване - Изпълнителна агенция по лекарствата ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София; Тел.: +35 928903417; уебсайт: www.ipp.gov.bg

4.9 Предозиране



Признаци и симптоми

Непредумишлено приемане на свръхдоза или непредумишлено интравенозно болусно прилагане/бърза интравенозна инфузия може да са свързани с хипотония, тахикардия и стомашночревни нарушения; докладвани са остра, но преходна загуба на зрение, афазия, тревожност, главоболие, гадене, брадикардия, също както и остра бъбречна недостатъчност (вж. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

При *i.v.* приложение на високи дози Десферал при пациенти с остра интоксикация с желязо и при пациенти с таласемия се съобщава за остър респираторен дистрес (вж. 4.8 Нежелани лекарствени реакции).

Лечение

Не съществува специфичен антидот. Лечението с Десферал трябва да се прекрати и да се назначи подходящо симптоматично лечение.

Десферал може да се диализира.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група

INN: Deferoxamine

Хелиращ агент (АТС код: V03AC01)

Механизъм на действие

Дефероксамин (ДФО) е хелиращ агент, който образува комплекси главно с тривалентните желязни и алуминиевите йони: комплексообразователните константи са съответно 10^{31} и 10^{25} . Афинитетът на ДФО към двувалентни йони като Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} е значително по-малък (комплексообразователни константи до 10^{14}). Хелатното свързване става на моларна основа 1:1 така, че 1g ДФО може теоретично да свърже 85 mg тривалентни желязни йони и 41 mg тривалентни алуминиеви йони.

Като хелиращ агент ДФО може да свързва свободното желязо в плазмата или клетките, като се образува комплексът фериоксамин (ФО). Екскрецията на ФО с урината отразява предимно извличането на желязо от плазмата, докато екскрецията на желязо с фецеса отразява предимно интрахепаталното желязно хелиране. Желязото може да се хелира и от феритин и хемосидерин, но процесът е относително бавен при клинични концентрации на ДФО. ДФО, все пак не извлича желязото от трансферина, хемосидерина и другите хем-съдържащи вещества.

ДФО също мобилизира и хелира алуминия, като алуминоксаминов комплекс (АЮ).

Фармакодинамични ефекти

Тъй като и двата комплекса ФО и АЮ се екскретират напълно, ДФО подпомага екскрецията на желязо и алуминий в урината и изпражненията, и по този начин намалява патологичното им натрупване в органите.

5.2 Фармакокинетични свойства



Абсорбция

DFO се резорбира бързо след мускулна болусна инжекция или бавна подкожна инфузия, но резорбцията му в гастроинтестиналния тракт е слаба в присъствието на интактна лигавица. Абсолютната бионаличност е под 2% след перорално въвеждане на 1 g DFO.

По време на перитонеална диализа DFO се абсорбира, ако е въведен в диализната течност.

Разпределение

При здрави доброволци са измерени максимални плазмени концентрации от 15,5 micromol/l (8,7 microgram/ml) 30 минути след мускулното инжектиране на 10 mg/kg DFO. Един час след инжектирането, максималната концентрация на фериоксамин (FO) е 3,7 micromol/l (2,3 microgram/ml). Разпределението на DFO е много бързо със среден период на полуживот от 0,4 часа. По-малко от 10% от DFO се свързва със серумните белтъци *in vitro*.

Биотрансформация

Изолирани и идентифицирани са 4 метаболита на DFO от урината на пациенти с натрупване на желязо. Наблюдавали са се следните реакции на биотрансформация на DFO: трансаминиране и окисление, водещи до получаването на кисел метаболит, бета-окисление, също водещо до получаването на кисел метаболит, декарбоксилиране и N-хидроксилиране - до получаването на неутрални метаболити.

Елиминиране

DFO и FO имат двуфазно елиминиране след интрамускулна инжекция при здрави доброволци; за DFO привидното време на полуживот е 1 час, а за FO – 2.4 часа. Привидния краен полуживот е 6 часа и при двете вещества. До шестия час от инжекцията, 22% от дозата DFO и 1% от FO се елиминират с урината.

Специални категории пациенти

-**При пациенти с хемохроматоза** са установени максимални плазмени нива 7,0 micromol/l (3,9 microgram/ml) за DFO и 15,7 micromol/l (9,6 microgram/ml) за FO, 1 час след мускулното инжектиране на 10 mg/kg DFO. Тези пациенти елиминират DFO и FO с плазмен полуживот съответно 5,6 и 4,6 часа. Шест часа след инжектирането 17% от дозата беше отделена в урината под формата на DFO и 12% под формата на FO.

-**При пациенти с таласемия** бавна интравенозна инфузия на DFO от 50 mg/kg/24 часа дават плазмени C^{SS} на DFO от 7,4 micromol/l (4,1 microgram/l). Елиминирането на DFO е двуфазово със средно време на полуразпределение от 0,28 часа и краен полуживот 3,0 часа. Общия плазмен клирънс е 0,5 l/h/kg и обема на разпределение в SS се оценява на 1,35 l/kg. Привидното моноекспоненциално време на полуюелиминиране на метаболита е 1,3 часа.

-**При пациенти с бъбречна недостатъчност на хемодиализа**, получили 40mg/kg DFO чрез венозна инфузия в продължение на 1 час между две включвания на хемодиализа, плазмената концентрация в края на инфузията е била 152 micromol/l (85,2 microgram/ml). Плазмените концентрации на DFO са били с 13 до 27% по-малки, когато инфузията се включена по време на диализата. Концентрациите на FO и в двата случая са приблизително 7,0 micromol/l (4,3 microgram/ml), а на алуминоксамин – 2-3 micromol/l (1,2-1,8 microgram/ml). След спиране на инфузията, плазмената концентрация на DFO намалява бързо с плазмен полуживот 20 минути. Една малка част от дозата е била елиминирана с по-дълъг плазмен полуживот 48 часа след инфузията. Плазмените концентрации на алуминоксамин продължават да нарастват 48 часа след инфузията и са достигнали стойности от приблизително 7 micromol/L (4 microgram/ml) след диализа, плазмената концентрация на алуминоксамин е спаднала до 2,2 micromol/l (1,3 microgram/ml). DFO се абсорбира при притонеална диализа, ако е включен в диализната течност.



Клинични изпитвания

Дефероксамин е използван като продукт за сравнение в едногодишно рандомизирано проучване, изследващо приложението на друг хелатор на желязо (деферазирокс) при пациенти с бета-таласемия и трансфузионна хемосидероза. Общо 290 пациенти са третирани с дефероксамин, приложен *s.c.* в дози от 20 до 60 mg/kg, 5 дни в седмицата. Изпитването показва дозозависим ефект към дефероксамин на серумните нива на феритин, натрупване на желязо в черния дроб и екскреция на желязо.

Дефероксамин се използва също като продукт за сравнение в друго отворено, рандомизирано, едногодишно проучване, изследващо приложението на деферазирокс при пациенти със сърповидно-клетъчна анемия и трансфузионна хемосидероза. Общо 63 пациенти са третирани с дефероксамин, приложен *s.c.* в дози от 20 до 60 mg/kg, най-малко 5 дни в седмицата. В края на проучването, средната промяна на концентрацията на желязо в черния дроб (LIC) е -0,7 mg желязо/g чисто тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Подкожното въвеждане на високи дози DFO при плъхове, кучета и котки в продължение на няколко седмици причинява петна върху очната леща с образуване на катаракт.

DFO не показва потенциал за генотоксични/мутагенни ефекти при *in vitro* опити (Ames тест) и *in vivo* опити (микронуклеус тест при плъхове). Не са провеждани дългосрочни проучвания на карциногенността.

DFO не показва тератогенност при плъхове и мишки. В заешки фетуси, изложени *in utero* на дози, токсични за майчиния организъм, са открити някои малформации на аксиалния скелет. Въпреки, че резултатите от това проучване се приемат за предварителни, не може да се DFO-индуцирана тератогенност при зайци в експериментални условия (вж. точка 4.6 Бременност и кърмене).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Няма

6.2 Несъвместимости

- Инжекционен разтвор на хепарин не трябва да се смесва или да се влива през една и съща система.
- Физиологичен разтвор (0,9% натриев хлорид) не трябва да се използва като солвент за сухото вещество. След разтваряне на Десферал с вода за инжектиране обаче, може да се правят по-нататъшни разреждания с физиологичен разтвор.

6.3 Срок на годност

36 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25°C.



Всеки флакон е за еднократна употреба. След приготвяне на разтвора, продуктът трябва да се приложи незабавно (т.е. да се започне лечение до 3 часа). В случай, че разтворът е приготвен в доказани стерилни условия, той може да бъде съхраняван максимум 24 часа при стайна температура преди прилагане.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Първична опаковка - безцветни стъклени флакони с обем 7,5 ml, с гумени запушалки.

Вторична опаковка - картонена кутия, съдържаща 10 флакона прах за инжекционен разтвор.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Когато се прилага парентерално, лекарството трябва да се използва като 95 mg/ml разтвор във вода за инжекции. Подготвянето на праха за инжекционен разтвор е показано в Таблица 2 за подкожно и интревенозно приложение и в Таблица 3 за вътремускулно приложение. Във флаконите с Десферал суха субстанция се инжектира подходящо количество вода за инжекции и флаконът се разклаща добре. Само бистър безцветен до жълтеникав разтвор може да се използва (вж. точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Таблица 2: Подготовка за *s.c.* и *i.v.* приложение

Разтваряне на Десферал със стерилна вода за инжекции			
Количество прах за инжекционен разтвор във флакон	Количество стерилна вода за инжекции за разтваряне	Общо количество на лекарството след разтваряне	Крайна концентрация на ml след разтваряне
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

Таблица 3: Подготовка за *i.m.* приложение

Разтваряне на Десферал със стерилна вода за инжекции			
Количество прах за инжекционен разтвор във флакон	Количество стерилна вода за инжекции за разтваряне	Общо количество на лекарството след разтваряне	Крайна концентрация на ml след разтваряне
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml

Разтвор на Десферал с концентрация 95 mg/ml може да се разрежда по-нататък с рутинно използваните инфузионни разтвори (натриев хлорид 0,9%, глюкоза 5%, разтвор на Рингер, разтвор Рингер-лактат, перитонеални диализни разтвори като Diapal 137 Глюкоза 2,27%, Diapal PD4 Глюкоза 2,27% и CAPD/DPCA 2 Глюкоза 1,5%).

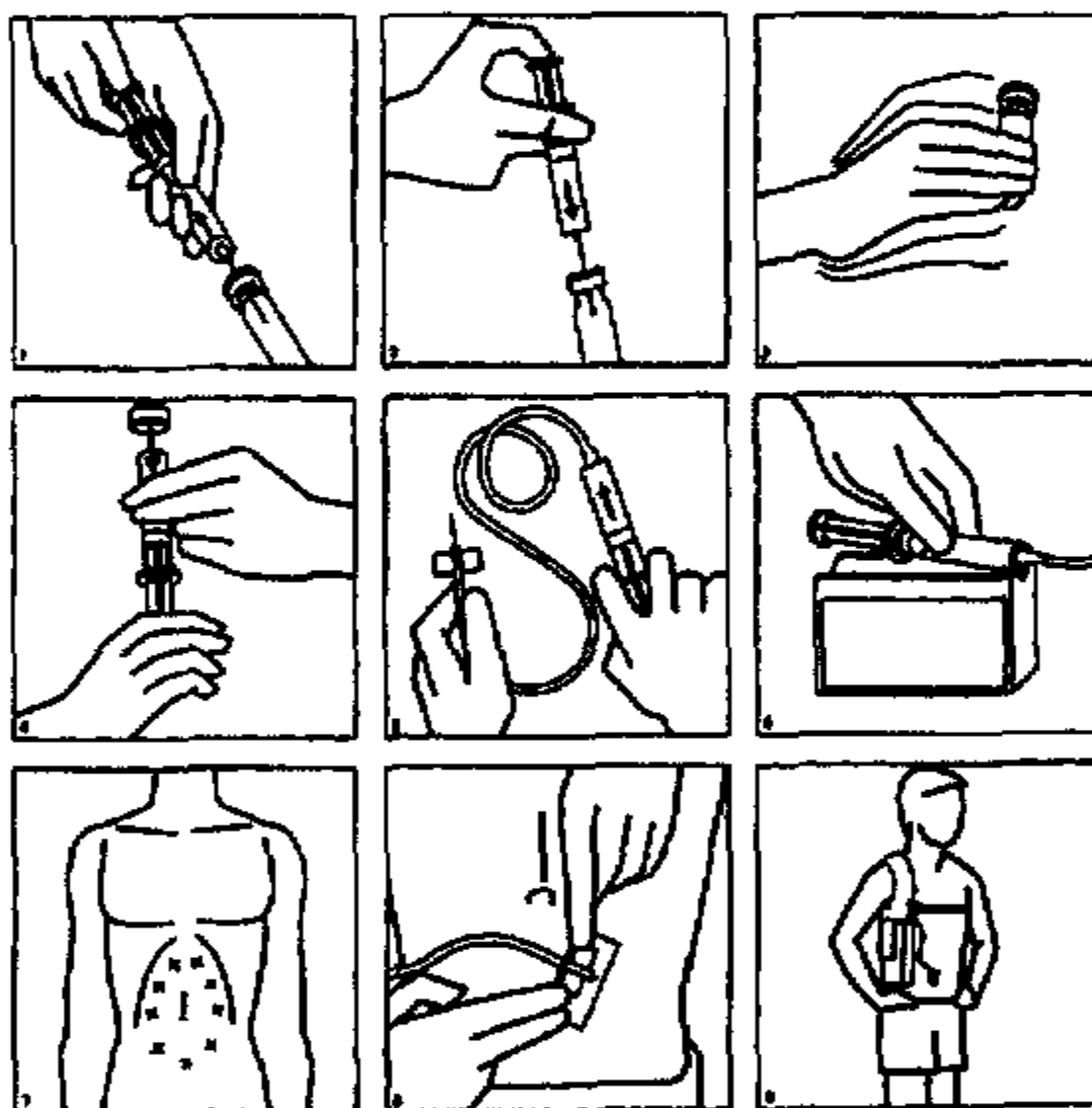
За Десфераловия инфузионен тест и за лечение на хронично натрупване на алуминий, 5,3 ml от Десфераловия разтвор във флакона от 500 mg са достатъчна доза (5 mg/kg) за пациент с тегло от 100 kg. Според теглото на пациента, се изтегля съответното количество разтвор на Десферал и се разрежда до 150 ml с физиологичен разтвор (0,9% NaCl).

Разтвореният Десферал може също да се добави към диализната течност и да се приложи интраперитонеално на пациенти на ПАПД или ПЦПД.

Употребата на Десферал при хронично натрупване на желязо с помощта на перитонеална инфузионна помпа се описва в информацията за пациента както следва (за инжекционен разтвор по долу):



1. Водата за инжекции се изтегля в спринцовка;
2. След като се почисти гумената запушалка на флакона Десферал със спирт, съдържанието на спринцовката се инжектира във флакона;
3. Флаконът се разклаща добре, за да се разтвори лекарството;
4. След като отново се почисти запушалката със спирт, разтвореното лекарство се изтегля в спринцовката;
5. Тръбичката-удължител се поставя върху спринцовката и празното място в тръбичката се напълва с инжекционен разтвор;
6. Спринцовката се поставя в инфузионната помпа и тръбичката-удължител се свързва с игла - тип „пеперуда“;
7. За инфузията можете да се вкара инжекционната игла тип „пеперуда“ под кожата на корема, ръката, горната част от крака или бедрото. Кожата трябва да се почисти много добре със спирт преди вкарване на цялата игла в кожна гънка, която се оформя със свободната ръка. Върхът на иглата трябва да се движи свободно при разклащане на иглата. Ако той не се движи свободно, това означава, че е прекалено близо до кожата. Опитайте отново на друго място след почистването му със спирт
8. Иглата се фиксира и се закрепва с лейкопласт;
9. Помпата обикновено се носи върху тялото, посредством колан или презрамник. Най-удобно за пациента е употребата през нощта.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9800063

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Дата на първо разрешаване: 30 юни 1967 г.
Дата на последно подновяване: 03 февруари 2014 г.



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА:

04 април 2018 г.

