

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DESFERAL

Prášek pro injekční roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: deferoxamini mesilas

Jedna lahvička obsahuje deferoxamini mesilas 500 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku.

Popis přípravku: bílý až téměř bílý lyofilizát (kompaktní, mikrokrytalický prášek) rozpustný na čirý, bezbarvý až slabě nažloutlý roztok. Mírná opalescence je přípustná.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Terapeutické:

1. Léčba chronického přetížení (nadměrné zátěže) organismu železem, např.:
 - transfuzní hemosideróza vyskytující se při talasemii major, sideroblastické anemii, autoimunní hemolytické anemii a jiných chronických anemiích;
 - idiopatická (primární) hemochromatóza u pacientů, u kterých jejich souběžná onemocnění (např. těžká anemie, srdeční onemocnění, hypoproteinemie) vylučují flebotomii;
 - přetížení (nadměrná zátěž) organismu železem spojené s porphyria cutanea tarda u pacientů neschopných tolerovat flebotomii.
2. Léčba akutní otravy železem
3. Léčba chronického přetížení (nadměrná zátěž) aluminím u pacientů s terminálním renálním selháním (na udržovací dialýze) s:
 - onemocněním kostí při otravě aluminím;
 - dialyzační encefalopatií;
 - aluminím související anemií.

Diagnostické

- k diagnóze přetížení (nadměrné koncentrace) organismu železem nebo aluminím.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba chronického přetížení (nadměrné zátěže) železem.

Hlavním cílem chelatační léčby při přetížení železem u pacientů dobře reagujících na léčbu je udržení rovnovážných hodnot železa a zabránění hemosideróze, zatímco u pacientů s nadměrnou hladinou železa je negativní bilance železa žádoucí, aby se snižovaly zvýšené zásoby železa a aby se zabránilo toxickým účinkům železa.

Děti a dospělí

U dětí a dospělých by měla být terapie Desferalem zahájena po prvních 10 až 20 transfuzích krve, nebo pokud se při klinickém sledování objeví důkaz chronického přetížení železem (např. hladina feritinu v séru překročí 1000 ng/ml). Retardace růstu může být jak výsledkem nadměrné zátěže železem, tak i vysokých dávek Desferalu. Pokud je chelatační léčba zahájena u pacientů mladších 3 let, je nutné pečlivě sledovat jejich růst a dávky by neměly být vyšší než 40 mg/kg (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Dávkování a způsob aplikace by měl být stanoven individuálně a průběh terapie přizpůsoben zatížení pacienta železem. Měla by být použita nejnižší účinná dávka. K posouzení odpovědi na chelatační léčbu je nutné zpočátku denně sledovat vylučování železa močí za 24 hodin a zjistit odpověď na stoupající dávky Desferalu. Po stanovení vhodného dávkování by měly být hodnoty vylučování železa močí kontrolovány v několikátýdenních intervalech. Průměrná denní dávka může být také stanovena podle hodnot feritinu tak, aby byl udržen terapeutický index nižší než 0,025 (tedy průměrná denní dávka Desferalu v mg/kg dělená hladinou feritinu v séru (μg/l)). Terapeutický index je důležitým nástrojem při ochraně pacientů před nadměrnou chelatací, nenahrazuje však pečlivé klinické sledování.

Průměrná denní dávka se obvykle pohybuje mezi 20 a 60 mg/kg. Pacientům s hladinou feritinu v séru nižší než 2000 ng/ml se obvykle podává 25 mg/kg/den, pacientům, jejichž hladina feritinu v séru je mezi 2000 až 3000 ng/ml, se podává 35 mg/kg/den. Pacienti s ještě vyšší hladinou feritinu v séru mohou vyžadovat až 55 mg/kg/den. Nedoporučuje se pravidelně překračovat průměrnou denní dávku 50 mg/kg/den s výjimkou, kdy je nutná intenzivní chelatace a u pacienta byl již dokončen růst. Jakmile klesnou hladiny feritinu pod 1000 ng/ml, stoupá riziko toxicity Desferalu. Je velmi důležité monitorovat pečlivě především tyto pacienty a zvážit možnost snížení celkové týdenní dávky. Uváděné dávky jsou průměrnými denními dávkami. Většina pacientů užívá lék méně než 7 dní v týdnu a skutečná dávka v infuzi se obvykle liší od průměrné denní dávky; tj. pokud je požadována průměrná dávka 40 mg/kg/den a pacient dostává infuzi po dobu 5 nocí, měla by každá infuze obsahovat dávku 56 mg/kg.

U pacientů s talasemií zlepšuje pravidelná léčba Desferalem kvalitu života pacientů.

Pomalá podkožní infuze

Pomalá podkožní infuze za použití stolní infuzní pumpy po dobu 8 až 12 hodin je považována za účinnou a zvláště vhodnou pro ambulantní pacienty. Může být také podávána po dobu až 24 hodin. Infuze Desferalu pumpou by měla být normálně podávána 5 až 7krát za týden. Desferal není vhodný pro aplikaci formou bolusu subkutánně.

Starší pacienti

Klinické studie s Desferalem nezahrnovaly dostatečný počet pacientů ve věku 65 let a starších, aby bylo možné určit, zda budou na léčbu reagovat jinak ve srovnání s mladšími pacienty. Určení dávky pro starší pacienty má být prováděno s opatrností, má obvykle začínat na nižším konci dávkového rozpětí a má brát ohled na vyšší četnost výskytu zhoršené funkce jater, ledvin nebo srdce a další souběžné onemocnění či jinou medikamentózní léčbu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Pacienti se zhoršenou funkcí jater

U pacientů se zhoršenou funkcí jater nebyly provedeny žádné klinické studie.

Intravenózní infuze během krevní transfuze

Dostupnost intravenózní kanyly při krevní transfuzi umožňuje intravenózní podání, především u pacientů, kteří špatně snášejí subkutánní infuze. Roztok Desferalu nesmí být přidán přímo do vaku s krví, ale může být přidáván do kanyly pomocí "Y" adaptéru umístěného co nejblíže místa vpichu do žíly. Desferal může být aplikován infuzní pumpou jako obvykle. Množství léčiva, které je možné podat intravenózně spolu s transfuzí, je omezené a limituje tudíž klinickou výhodnost takového podávání. Pacienti i sestry musí být varováni před rychlou i.v. aplikací Desferalu, protože i.v. bolus Desferalu může způsobit oběhový kolaps. (viz 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Kontinuální infuze

Při provádění intenzivní chelatace může být použito intravenózní kanyly. Kontinuální intravenózní infuze je indikována u pacientů, u kterých není možná podkožní infuze, a u pacientů, kteří mají druhotné kardiální potíže vyvolané zvýšeným obsahem železa. Při intenzivní léčbě Desferalem (chelataci) je nezbytné pravidelně stanovovat množství vyloučeného železa močí za 24 hodin a podle toho upravovat dávku Desferalu. Zvýšená pozornost musí být věnována proplachování infuzního setu, aby se zabránilo náhlé infuzi zbytku Desferalu, který může být v mrtvém prostoru infuzního setu, protože by to mohlo vést k oběhovému kolapsu. (viz oddíl 4.4 - Zvláštní upozornění a opatření pro použití.)

Intramuskulární podání

Vzhledem k tomu, že podkožní infuze jsou účinnější, využívá se intramuskulární aplikace jen v případech, kdy subkutánní podání není možné.

Ať je zvolena kterákoliv cesta podávání, bude výběr individuální udržovací dávky záviset na rychlosti vylučování železa močí z organismu.

Současné podávání vitaminu C

U pacientů s nadbytkem železa obvykle vznikne nedostatek vitaminu C způsobený pravděpodobně oxidací vitaminu C železem. Vitamin C může být podáván jako adjuvantní terapie chelatační léčby, a to až v dávce 200 mg denně. Dávka vitaminu C musí být rozdělena do několika denních dávek a jeho podávání by mělo být zahájeno po měsíci pravidelné léčby Desferalem. (viz 4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití). Vitamin C zvyšuje dostupnost železa pro chelataci. Pro děti do 10 let obvykle stačí 50 mg, pro děti starší 10 let se podává 100 mg. Vyšší dávky vitaminu C již dále nezvyšují vylučování komplexů železa.

Léčba akutní otravy železem

Desferal je používán jako doplňková terapie standardních opatření při léčbě akutní otravy železem.

Léčba Desferalem je indikována v následujících případech:

- U všech pacientů s přechodnými příznaky, jako je více než jedna epizoda zvracení nebo průjmu.
- U pacientů s letargií, výraznými bolestmi břicha, hypovolemií nebo acidózou.
- U pacientů s pozitivními mnohočetnými nálezy (zastíněním) na rtg břicha (u většiny těchto pacientů se vyvinou příznaky akutní otravy železem).
- U pacientů s hladinou železa v séru vyšší než 300 až 350 µg/dl (89,5 µmol/l) bez ohledu na celkovou vazebnou schopnost železa.

U asymptomatických pacientů, stejně jako u pacientů s omezeným zvracením, ev. s průjmy bez příměsi krve se doporučuje zvážit konzervativní přístup bez terapie Desferalem nebo s terapií Desferalem vyčkat.

Při akutní otravě železem se preferuje kontinuální intravenózní infuze Desferalu. Doporučená rychlost infuze je 15 mg/kg za hodinu a dávka by měla být snížena, jakmile to stav pacienta dovolí, obvykle to je za 4 až 6 hodin, takže by celková i.v. dávka neměla za období 24 hodin přesáhnout dávku 80 mg/kg. Pokud nejsou splněna následující kritéria, která jsou považována za dostačující (vhodná) pro ukončení terapie Desferalem, měla by chelatační terapie pokračovat:

- Pacient musí být zbaven všech příznaků nebo symptomů celkové otravy železem (např. acidóza, zhoršení hepatotoxicity).
- Hodnoty železa v séru jsou normální nebo nižší (méně než 100 µg/dl). Stanovení koncentrace železa v séru nemůže být během léčby Desferalem přesné, léčbu je možné přerušit, pokud je dosaženo všech kritérií a hodnoty železa v séru nejsou zvýšené.
- Léčba Desferalem by neměla být přerušena dříve, než vymizí zastínění na rtg břicha.
- Opakované rtg vyšetření břicha by mělo být provedeno u pacientů, u kterých byla na počátku zjištěna mnohočetná rtg zastínění.
- Normální zbarvení moče. Jestliže bylo u pacientů na počátku léčby Desferalem pozorováno "vin-rosé" zbarvení moče, mělo by zbarvení vymizet před ukončením terapie Desferalem (samotná absence zbarvení moče však není indikací k přerušení léčby Desferalem).

Účinnost léčby je závislá na přiměřeném množství vymočené moče, aby bylo jisté, že byl komplex železa ferioxaminu vyloučen z organismu. Pokud se vyvine oligurie nebo anurie je nutné přistoupit k peritoneální dialýze, hemodialýze nebo hemofiltraci.

Léčba nadměrné zátěže hliníkem u pacientů s terminálním selháním ledvin

Komplexy železa a hliníku s Desferalem jsou dialyzovatelné. U pacientů s ledvinným selháním může být eliminace těchto komplexů dialýzou zvýšena.

Léčba Desferalem by měla být zahájena u pacientů se symptomy přetížení organismu aluminím nebo s orgánovou dysfunkcí. Podávání Desferalu by mělo být zváženo i u asymptomatických pacientů, jejichž hladiny aluminia v séru jsou vyšší než 60 ng/ml, byl u nich zjištěn pozitivní Desferalový test a zvláště, jestliže se biopsií kostí prokáže aluminím způsobené onemocnění kostí.

Desferal by měl být aplikován jednou týdně v dávce 5 mg/kg (viz bod 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním). U pacientů s hladinami aluminia v séru do 300 ng/ml by měl být Desferal podáván v pomalé intravenózní infuzi během posledních 60 minut dialýzy. U pacientů s hladinami aluminia v séru nad 300 ng/ml by měl být Desferal podáván v pomalé intravenózní infuzi 5 hodin před dialýzou. Po skončení první 3měsíční léčebné kúry Desferalem následuje 4týdenní přerušení léčby ("wash-out perioda"), kdy se provede infuzní Desferalový test. Pokud bylo dvěma po sobě provedenými testy s jednoměsíčním odstupem prokázáno, že hodnoty aluminia v séru nepřevyšují normální hladinu o více než 50 ng/ml, nedoporučuje se další pokračování léčby Desferalem.

Pacientům s kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou nebo kontinuální cyklickou peritoneální dialýzou by měl být Desferal podáván jednou týdně v dávce 5 mg/kg před skončením poslední denní výměny.

Doporučuje se, aby u těchto pacientů byl použit intraperitoneální způsob podání, ale Desferal může být aplikován též i.m., pomalou i. v. infuzí nebo subkutánně.

Desferalový test

Princip testu: u osob s normálními hodnotami železa a aluminia Desferal nezvyšuje jejich vylučování nad určitou hodnotu.

1. Desferalový test u pacientů s nadměrnou zátěží železem a normálními ledvinnými funkcemi

500 mg Desferalu se injikuje do svalu. Po dobu 6 hodin se sbírá moč a stanoví se obsah železa. Vyloučení 1 až 1,5 mg železa (18 až 27 mikromol) v průběhu tohoto šestihodinového období naznačuje možnost přetížení železem, hodnoty vyšší než 1,5 mg (27 mikromol) jsou považovány za patologické. Tento test dává spolehlivé výsledky jen v těch případech, kdy je ledvinná funkce normální.

2. Infuzní desferalový test u pacientů s nadměrnou zátěží aluminím a terminálním ledvinným selháním

Test se doporučuje u pacientů, u nichž je sérová hladina aluminia vyšší než 60 ng/ml a hladiny feritinu v séru jsou vyšší než 100 ng/ml. Těsně před zahájením hemodialýzy je pacientovi odebrána krev na stanovení výchozí hladiny aluminia v séru. Během posledních 60 min.

hemodialýzy se pacientovi aplikuje dávka 5 mg/kg v pomalé i.v. infuzi (viz bod 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním). Při zahájení následující hemodialýzy (tj. 44 hodin od výše uvedené infuze Desferalu) je odebrán druhý vzorek krve na další stanovení aluminia v séru. Desferalový test je považován za pozitivní, pokud se při druhém stanovení, ve srovnání s výchozí hodnotou, zvýší hladina aluminia v séru o více než 150 ng/ml.

Negativní test však absolutně nevylučuje přetížení organismu aluminím.

4.3 Kontraindikace

Známá hypersenzitivita na léčivou látku s výjimkou těch případů, kde je možná desenzibilizace.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Rychlá intravenózní infuze

Rychlá intravenózní infuze může vyvolat oběhový kolaps (zrudnutí, tachykardii, kopřivku a oběhové selhání).

Poruchy zraku a sluchu

Vysoké dávky Desferalu mohou mít za následek poruchy zraku a sluchu (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). U pacientů s renálním selháním, kteří jsou udržováni na dialýze a mají nízké hladiny feritinu, se mohou častěji vyskytovat nežádoucí účinky. Poruchy vidění byly popsány i po jednotlivých dávkách Desferalu. Výskyt nežádoucích účinků je možné snížit použitím nižších dávek. Pokud se vyskytnou poruchy sluchu nebo zraku, měla by být terapie Desferalem okamžitě přerušena. Změny vyvolané Desferalem jsou při jejich časně identifikaci obvykle reverzibilní. Terapie Desferalem může být později znovu obnovena, ale v nižších dávkách a za pečlivého monitorování audiovizuálních funkcí.

Před zahájením léčby a dále pak v pravidelných intervalech každé 3 měsíce se doporučuje provést vyšetření očí a uší specialistou, zvláště pokud jsou hladiny feritinu nízké.

Udržování poměru denní dávky Desferalu (mg/kg) dělené hodnotou feritinu v séru ($\mu\text{g/l}$) pod 0,025 snižuje riziko audiometrických poruch u pacientů s talasemií.

Porucha funkce ledvin

Přibližně polovina kovových komplexů je u pacientů s normálními renálními funkcemi vyloučena močí, u pacientů s renálním selháváním je proto třeba zvýšené opatrnosti.

Deferoxaminové komplexy železa a hliníku jsou dialyzovatelné a u pacientů se selháním ledvin může být jejich eliminace dialýzou zvýšena.

Byly hlášeny ojedinělé případy akutního selhání ledvin (viz také bod 4.8 Nežádoucí účinky). Je tedy vhodné sledovat funkci ledvin a její možné změny (např. zvýšení hladiny kreatininu).

Pediatrická populace: retardace růstu

Vysoké dávky Desferalu a současně nízké hladiny sérového feritinu nebo nízký věk pacientů (<3 roky při zahájení terapie) bývají často spojovány s retardací růstu, avšak po snížení dávky se může u některých pacientů rychlost růstu vrátit na úroveň před léčbou (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání: Léčba chronického přetížení (nadměrné zátěže) železem). Retardace růstu spojovaná s vysokými dávkami Desferalu musí být odlišena od retardace růstu způsobené zvýšeným obsahem železa. Retardace růstu vyvolaná Desferalem je vzácná, pokud jsou dávky nižší než 40 mg/kg. Pokud retardace růstu souvisí s vysokými dávkami Desferalu, může po jejich snížení dojít ke zrychlení růstu, ale předpokládané výšky dospělých nebývá dosaženo.

U pediatrických pacientů by měl být každé tři měsíce sledován přírůstek tělesné hmotnosti a výšky.

Akutní syndrom dechové tísně

U pacientů s akutní intoxikací železem a talasemií, léčených vysokými dávkami Desferalu i.v. byl popsán syndrom dechové tísně. Doporučované denní dávky by proto neměly být překračovány.

Infekce

U pacientů s nadbytkem železa byla po Desferalu zjištěna zvýšená vnímavost k infekcím (včetně septikemie), zvláště těch, které jsou způsobeny *Yersinia enterocolitica* a *Yersinia pseudotuberculosis*. Pokud se u pacienta léčeného Desferalem objeví horečka doprovázená akutní enteritidou, enterokolitidou, difúzní bolestí v břiše nebo faryngitidou, mělo by být léčení dočasně přerušeno, provedeny odpovídající bakteriologické testy a ihned zahájena vhodná antibiotická léčba. Obnovit léčbu Desferalem je možné po vyléčení infekce.

Objevily se ojedinělé zprávy, že se u některých pacientů v průběhu užívání Desferalu vyskytly případy

mukormykózy, některé s fatálním koncem. Pokud se vyskytnou jakékoliv podezřelé příznaky nebo symptomy, je nutné léčbu přerušit, provést mykologické vyšetření a zahájit vhodnou terapii. Mukormykóza se může také vyskytnout i u pacientů, kteří nejsou léčeni Desferalem, což znamená, že se i jiné faktory, jako je diabetes mellitus, poruchy acidobazické rovnováhy, leukemie, imunosupresivní látky nebo i snížená funkce imunitního systému, mohou podílet na vzniku infekce.

Zbarvení moči

Vylučování komplexu železa může způsobit červenohnědé zbarvení moči.

Upozornění

Desferal by neměl být podáván ve vyšších než doporučených dávkách. Neměl by být při subkutánním podání používán ve vyšší koncentraci než 95 mg/ml, protože vyšší koncentrace zvyšuje riziko výskytu lokálních reakcí při subkutánním podání. Při výjimečném intramuskulárním podání lze pro usnadnění injekce použít i vyšší koncentrace (viz bod 6.2 Inkompatibility).

Při doporučené koncentraci 95 mg/ml by měl být připravený roztok čirý, bezbarvý až lehce nažloutlý. Smí být použit pouze čirý roztok. Opalescentní, zakalený nebo zbarvený roztok nesmí být použit a musí být zlikvidován. Přípravě roztoku musí být věnována zvláštní pozornost, stejně tak i aplikaci - pro subkutánní infuzi nesmí být jehla umístěna příliš blízko kůže.

Porucha srdeční funkce a vysoké dávky vitamínu C

U pacientů s těžkým chronickým přetížením organismu železem bylo při souběžné terapii Desferalu s vitamínem C (více než 500 mg denně) popsáno zhoršení srdeční funkce. Poruchy srdečních funkcí byly reverzibilní a vymizely po vysazení vitamínu C.

Při souběžném podávání Desferalu a vitamínu C by měla být provedena následující opatření:

- pacientům se srdečním selháním se nemá podávat vitamin C;
- vitamin C se má začít podávat až za 1 měsíc po zahájení léčby Desferalem;
- vitamin C by se měl podávat pouze pacientům, kteří dostávají Desferal pravidelně, ideálně brzy po zavedení infuzní pumpy;
- nikdy by neměla být překročena denní dávka vitamínu C, tj. 200 mg, která se podává rozdělena do několika dílčích dávek;
- během této kombinované terapie se doporučuje monitorování srdečních funkcí.

Léčba pacientů s nadměrnou zátěží aluminím

U pacientů s encefalopatií související s aluminím mohou vysoké dávky Desferalu zhoršit neurologické dysfunkce (křeče), způsobené pravděpodobně prudkým vzestupem cirkulujícího hliníku (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). Desferal může urychlit nástup dialyzační demence. Existují údaje, že předchozí léčení klonazepamem je prevencí zhoršení neurologického stavu. Léčba přetížení organismu aluminím může vést k hypokalcemii a zhoršení hyperparatyreoidismu.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžná léčba Desferalu s prochlorperazinem, deriváty fenothiazinu, může vést k dočasnému zhoršení vědomí. U pacientů trpících těžkou chronickou hemosiderózou může mít léčba Desferalem a perorálním podáváním vitamínu C (více než 500 mg denně) za následek zhoršení srdeční funkce (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití), které je reverzibilní, pokud se podávání vitamínu C včas přeruší.

Výsledky scintigrafie 67-Galliem mohou být při léčbě Desferalem zkreslené, protože Desferal váže 67-Gallium. Doporučuje se přerušit terapii Desferalem 48 hod. před tímto vyšetřením.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Fertilita

V každém případě musí být zvážen prospěch pro matku proti riziku pro plod.

Těhotenství

Pro podávání deferoxaminu u těhotných je k dispozici pouze omezené množství informací. Studie u zvířat (králíků) potvrdily toxicitu/teratogenicitu (viz bod 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti). Riziko pro plod/matku není známo.

Během těhotenství má být Desferal používán pouze v případě, pokud očekávaný prospěch pro matku převyšuje možné riziko pro plod.

Kojení

Není známo, zda deferoxamin prostupuje do mateřského mléka. Protože mnoho léčiv přechází do mateřského mléka a vzhledem k možným nežádoucím účinkům u kojených novorozenců/kojenců, má být na základě důležitosti léčby pro matku rozhodnuto, zda bude přerušeno kojení nebo užívání léčiva.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienti, kteří trpí závratěmi, poruchou centrálního nervového systému, sluchu nebo zhoršeným viděním, nemají řídit motorová vozidla ani obsluhovat stroje (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky z Tabulky 1 jsou uvedeny dle orgánových systémů. V každém orgánovém systému jsou řazeny podle klesající závažnosti a dále dle frekvence výskytu od nejčastěji se vyskytujících pomocí následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$) včetně jednotlivých hlášení, „není známo“ (pokud není možno spolehlivě stanovit četnost nežádoucích účinků hlášených po registraci přípravku, protože hlášení pochází od populace neznámé velikosti).

Některé známky a příznaky onemocnění popisované jako nežádoucí účinky mohou být také manifestací základního onemocnění (zátěže železem nebo hliníkem).

Tabulka 1

Infekce a infestace	
Vzácné:	Mukormykóza. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)
Velmi vzácné:	Gastroenteritida <i>Yersinia</i> (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi vzácné:	Poruchy krve (vč. trombocytopenie, leukopenie).
Poruchy imunitního systému	
Velmi vzácné:	Anafylaktický šok, anafylaktické reakce, angioneurotický edém.
Poruchy nervového systému	
Časté:	Bolest hlavy.
Velmi vzácné:	Neurologické poruchy včetně závratě, výskyt nebo exacerbace neurologických dysfunkcí u encefalopatií vyvolaných alumiinem, periferní neuropatie, parestzie. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).
Není známo	Křeče (viz níže Zvláštní pozorování).
Poruchy oka	
Vzácné:	Ztráta zraku, skotomy, retinální degenerace, zánět očního nervu, katarakta, snížení ostrosti vidění, neostře vidění, šeroslepost, defekty zorného pole, chromatopsie (zhoršené vidění barev), opacita rohovky. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, a viz níže Zvláštní pozorování)
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Neurosensorická hluchota, tinitus. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, a viz níže Zvláštní pozorování)
Cévní poruchy	
Vzácné:	Hypotenze, tachykardie a šok, pokud není dorženo doporučené

	dávkování. (viz bod 4.2 Dávkování a způsob podání a bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Méně časté:	Astma.
Velmi vzácné:	Akutní dechová tíseň, plicní infiltrace. (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití)
Gastrointestinální poruchy	
Časté:	Nauzea.
Méně časté:	Zvracení, bolest břicha.
Velmi vzácné:	Průjem.
Poruchy kůže a podkožní tkáň	
Časté:	Urtikarie.
Velmi vzácné:	Generalizovaná vyrážka.
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	
Velmi časté	Artralgie, myalgie.
Časté:	Retardace růstu a kostní poruchy (např. dysplazie metafýzy) při vyšších dávkách a u malých dětí (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití, a viz níže Zvláštní pozorování).
Není známo	Svalové křeče.
Poruchy ledvin a močových cest	
Není známo:	Akutní selhání ledvin, porucha tubulů ledvin, zvýšená hladina kreatininu v krvi, zvýšené jaterní enzymy (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití a bod 4.9 Předávkování).
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Reakce v místě injekce včetně bolestivosti, zduření, prosáknutí, zarudnutí, svědění, tvorba krust (viz níže Zvláštní pozorování)
Časté:	Pyrexie
Méně časté:	Reakce v místě injekce včetně puchýřků, otoky, pálení. (viz níže Zvláštní pozorování)

Zvláštní pozorování

Neurosenzorická hluchota a tinitus jsou méně časté nežádoucí účinky, pokud jsou dávky dodržovány dle pokynů a jestliže jsou dávky redukovány, jakmile hladina feritinu klesne (podíl průměrné denní dávky Desferalu dělené hladinou feritinu v séru by měl být pod 0,025).

Různé oční poruchy jsou vzácné, kromě případů po podávání vysokých dávek (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Retardace růstu a kostní poruchy (např. dysplazie metafýzy) jsou časté nežádoucí účinky u dávek vyšších než 60 mg/kg, zejména u těch pacientů, kteří začínají chelatační léčbu v prvních třech letech života. Toto riziko je podstatně sníženo u dávek 40 mg/kg nebo nižších.

Reakce v místě injekce včetně bolestivosti, zduření, prosáknutí, zarudnutí, svědění a tvorba krust jsou velmi časté, zatímco puchýřky, místní otoky a pálení jsou méně časté nežádoucí účinky. Lokální projevy mohou být provázeny systémovými reakcemi, jako jsou artralgie/myalgie (velmi časté), bolesti hlavy (časté), urtikarie (časté), nauzea (časté), pyrexie (časté), zvracení (méně časté), bolesti břicha (méně časté) nebo astma (méně časté).

Vylučování komplexu železa může způsobit červenohnědé zbarvení moči.

Křeče byly hlášeny především u dialyzovaných pacientů předávkovaných alumiinem (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření k použití).

Léčba pacientů s nadměrnou zátěží hliníkem

Při chelatační léčbě přetížení organismu alumiinem může dojít k hypokalcemii a zhoršení hyperparatyreoidismu (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření k použití).

4.9 Předávkování

Příznaky a symptomy

Vzhledem k lékové formě Desferalu je akutní otrava nepravděpodobná. Nicméně u pacientů, kteří dostali nadměrné dávky Desferalu, došlo v některých případech k tachykardii, hypotenzi a ke vzniku gastrointestinálních symptomů. Neuvážené předávkování Desferalem při i.v. podání (bolus, rychlá aplikace) může být doprovázeno akutní, ale přechodnou ztrátou vidění, afázií, agitovaností, bolestí hlavy, nauzeou, bradykardií stejně jako akutním renálním selháním (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky). U pacientů s akutní intoxikací železem a u pacientů s talasemií byl po intravenózním podání vysokých dávek Desferalu popsán akutní syndrom dechové tísně (viz též bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření k použití).

Léčba

Neexistuje žádné specifické antidotum. Podávání Desferalu by mělo být přerušeno a měla by být zajištěna symptomatická terapie. Desferal je dialyzovatelný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidotum, látky tvořící cheláty se železem
ATC: V03AC01

Deferoxamin (DFO) je chelatační činidlo, které vytváří chelatační komplexy převážně s trojmocným železem a trojmocným hliníkem: konstanty tvorby komplexů jsou 10^{31} a 10^{25} . Afinita DFO k dvojmocným iontům jako je např. Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} a Ca^{2+} je podstatně nižší (konstanty komplexů 10^{14} a méně). K chelataci (tvorbě komplexů) dochází na molární bazi 1:1, takže 1 g DFO může teoreticky vázat 85 mg trojmocného železa, anebo 41 mg Al^{3+} . Vzhledem ke svému chelatačním (komplexotvorným) vlastnostem je DFO schopen vychytávat železo buď volné, nebo vázané ve feritinu a hemosiderinu buněk, a tak vytvářet komplex feroxaminu (FO). Vyloučení železa FO močí odráží především obrat plazmatického železa, zatímco železo vyloučené stolicí je odrazem intrahepatální chelatace železa. Vychytávání železa z feritinu nebo hemosiderinu je nízké v klinické koncentraci DFO. DFO však nevychytává železo z transferinu nebo z hemoglobinu a z ostatních hemin obsahujících sloučenin.

Deferoxamin byl použit jako komparátor v randomizované jednorochní klinické studii zaměřené na hodnocení jiného chelatačního činidla pro železo (deferasiroxi) u pacientů s beta-talasemií a transfúzní hemosiderózou. Celkem bylo podkožním podáním deferoxaminu léčeno 290 pacientů. Počáteční dávky činily 20 až 60 mg/kg pětikrát týdně. Studie prokázala na dávce závislý účinek deferoxaminu na hladiny feritinu v séru, koncentraci železa v játrech a rychlost vylučování železa.

Deferoxamin byl také užít jako komparátor ve druhé, otevřené, randomizované jednorochní studii, která hodnotila užití deferasiroxi u pacientů se srpkovitou anémií a transfúzní hemosiderózou. Celkem bylo podkožním podáním deferoxaminu léčeno 63 pacientů. Počáteční dávky činily 20 až 60 mg/kg pětikrát týdně. Na konci studie byla průměrná změna koncentrace železa v játrech (liver iron concentration - LIC) – 0,7 mg Fe/g suché hmotnosti.

Farmakodynamické účinky

DFO může rovněž mobilizovat v tkáni vázané aluminium a vytvářet s ním komplex aluminioxamin AIO. Protože oba komplexy - feroxamin FO a aluminioxamin AIO - jsou úplně vylučovány, podporuje DFO vylučování železa a alumina močí a stolicí, a tak snižuje patologická ložiska železa a alumina v orgánech.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po intramuskulární anebo subkutánní aplikaci je deferoxamin (DFO) rychle vstřebáván. Z gastrointestinálního traktu, při neporušené mukóze je vstřebáván špatně. Po perorální aplikaci 1 g DFO je jeho absolutní biologická dostupnost nižší než 2 %. Pokud je DFO podán v dialyzační tekutině, je během peritoneální dialýzy absorbován.

Distribuce v organismu

U zdravých dobrovolníků dosahovaly hladiny plazmatické koncentrace nejvyšších hodnot 15,5 mikromol/l (8,7 µg/ml) za 30 minut po intramuskulární aplikaci 10 mg/kg DFO. Za hodinu po aplikaci byla maximální koncentrace feroxaminu (FO) 3,7 mikromol/l (2,3 µg/ml). Po intravenózní infuzi 2 g (29 mg/kg) DFO zdravým dobrovolníkům bylo za dvě hodiny dosaženo rovnovážného stavu koncentrace DFO 30,5 µmol/l; distribuce DFO je velmi rychlá a průměrný distribuční poločas je 0,4 hodiny. Na proteiny séra se váže méně než 10 % DFO.

Biotransformace

V organismu je DFO metabolizován transaminací a oxidací, beta-oxidací, dekarboxylací a N-hydroxylací. V moči pacientů se zvýšeným výskytem železa byly nalezeny čtyři metabolity DFO.

Eliminace z organismu

Jak DFO, tak FO se u zdravých dobrovolníků po i.m. injekci vylučují bifázicky, v první, rychlé fázi, je poločas vylučování DFO 1 hodina a pro FO 2,4 hodiny. Ve druhé, pomalé fázi, je poločas vylučování pro oba 6 hodin. Z injikované dávky se za 6 hodin objeví v moči 22 % jako DFO a 1 % jako FO.

Charakteristika pacientů

U pacientů s hemochromatózou byly hodinu po intramuskulární injekci 10 mg/kg DFO naměřeny nejvyšší plazmatické koncentrace 7,0 µmol/l (3,9 µg/ml) pro DFO a 15,7 µmol/l (9,6 µg/ml) pro FO. U těchto pacientů nastalo vylučování DFO a FO s poločasy 5,6 a 4,6 hodin. Šest hodin po injekci bylo 17 % podané dávky vyloučeno v moči jako DFO a 12 % jako FO.

U pacientů s talasemií vede kontinuální infuze 50 mg/kg/24 hod. DFO k vytvoření rovnovážného stavu DFO v plazmě 7,4 µmol/l (4,1 µg/ml). Vylučování z plazmy bylo dvoufázové s průměrným distribučním poločasem 0,28 hodiny a konečným poločasem 3,0 hodiny. Celková plazmatická clearance byla 0,5 l/hod/kg a stanovený distribuční objem při rovnovážném stavu byl 1,35 l/kg. Expozice k hlavnímu metabolitu s navázaným železem byla 54 % z AUC DFO. Poločas monoexponenciálního vylučování metabolitu bylo 1,3 hodiny.

Pacienti na dialýze pro ledvinné selhání, kterým byla aplikována intravenózní infuzí v průběhu jedné hodiny dávka 40 mg/kg DFO, dosáhla výše plazmatické koncentrace na konci infuze 152 µmol/l (85,2 µg/ml), pokud byla infuze aplikována mezi jednotlivými dialýzami. Pokud byla infuze podána v průběhu dialýzy, byla plazmatická koncentrace o 13 až 27 % nižší. Koncentrace FO byly ve všech případech přibližně 7,0 µmol/l (4,3 µg/ml) a pro aluminoxamin (AIO) 2 až 3 µmol/l (1,2-1,8 µg/ml). Po přerušení infuze koncentrace DFO v plazmě rychle poklesla, poločas byl 20 minut. Menší část dávky byla vylučována s delším poločasem dosahujícím 14 hodin.

Plazmatická koncentrace AIO stoupala až do 48 hodin po infuzi a dosáhla hodnoty přibližně 7 µmol/l (4 µg/ml). Po dialýze klesla plazmatická koncentrace AIO na 2,2 µmol/l (1,3 µg/ml).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Subkutánní aplikace vysokých dávek DFO po dobu několika týdnů potkanům, psům a kočkám vyvolala opacitu oční čočky s kataraktou.

In vitro (Ames test) ani in vivo (micronucleus test u potkanů) nebyly prokázány genotoxické nebo mutagenní účinky DFO. Dlouhodobé studie kancerogenity nebyly provedeny.

DFO nebyl teratogenní po aplikaci potkanům a myším. U králíciích plodů způsobil DFO malformace skeletu v toxických dávkách pro matky. Ačkoliv jsou výsledky studie považovány za předběžné, teratogenní účinky DFO u králíků nemohou být za daných experimentálních podmínek vyloučeny (viz bod 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Nejsou přítomny.

6.2 Inkompatibility

- Injekční roztok heparinu.
- Fyziologický roztok (0,9 %) by neměl být používán jako rozpouštědlo lyofilizátu, může však být použit k dalšímu ředění ve vodě na injekci již rozpuštěného lyofilizátu.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po rekonstituci a následném naředění: viz body 6.4 a 6.6.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Jedna lahvička je pouze pro jedno použití.

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci vodou na injekci a následném naředění infuzními roztoky nebo roztoky pro peritoneální dialýzu (viz bod 6.6) byla prokázána na dobu 24 hodin při pokojové teplotě.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Bezbarvá skleněná lahvička uzavřená gumovou zátkou, pertlem a krytem, lahvičky zatavené v PE fólii, krabička.

Velikost balení: 10 injekčních lahviček nebo
50 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro zacházení s přípravkem

Pokud je Desferal podáván parenterálně, měl by být použit ve formě roztoku 95 mg/ml ve vodě na injekci s výjimkou i.m. aplikace, kde je nutná vyšší koncentrace. Příprava prášku pro injekční roztok je uvedena v tabulkách 2 a 3, postupně pro podkožní, intravenózní a intramuskulární podání. Po přidání vhodného množství vody do lahvičky s desferalovým práškem se lahvička jemně protřepe. Smí být použity pouze čiré bezbarvé až slabě nažloutlé roztoky (viz též bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Tabulka 2 Příprava pro podání podkožní a intravenózní

SMÍCHÁNÍ DESFERALU SE STERILNÍ VODOU NA INJEKCI			
Velikost lahvičky	Množství sterilní vody na injekci nutné ke smíchání	Celkové množství léčivé látky po smíchání	Výsledná koncentrace roztoku po smíchání
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

Tabulka 3 Příprava pro podání intramuskulární

SMÍCHÁNÍ DESFERALU SE STERILNÍ VODOU NA INJEKCI			
Velikost lahvičky	Množství sterilní vody na injekci nutné ke smíchání	Celkové množství léčivé látky po smíchání	Výsledná koncentrace roztoku po smíchání
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml

Roztok Desferalu 95 mg/ml může být po smíchání dále ředěn nebo přidáván k běžným infuzním roztokům (NaCl 0,9 %, glukóza 5 %, Ringerův roztok, Ringer-laktátový roztok, roztoky pro peritoneální dialýzu -Dianeal 137 glukóza 2,27 %, Dianeal PD4 glukóza 2,27 a CAPD/DPCA 2 glukóza 1,5 %).

Pro použití k Desferalovému testu a léčbě chronické zátěže hliníkem stačí 5,3 ml roztoku Desferalu v lahvičce (o velikosti 500 mg - adekvátní dávka 5 mg/kg) pro pacienta o hmotnosti 100 kg. Podle skutečné hmotnosti pacienta musí být z lahvičky odebráno patřičné množství a přidáno k 150 ml 0,9 % fyziologického roztoku (roztoku NaCl).

Rozpuštěný Desferal může být také přidáván k dialyzační tekutině a podáván intraperitoneálně pacientům na CAPD anebo CCPD.

Aplikace Desferalu stolní infuzní pumpou pacientům s chronickou zátěží železa je popsáno níže:

1. Do stříkačky natáhněte vodu na injekci.
2. Alkoholem očistěte gumovou zátku na lahvičce s Desferalem a obsah stříkačky injikujte do lahvičky.
3. Jemně, ale dobře zatřepejte lahvičkou, aby se přípravek dobře rozpustil.
4. Takto připravený roztok natáhněte do stříkačky.
5. Na stříkačku nasadte hadičku, kterou připojte na jehlu s motýlkem a potom vyplňte prázdný prostor hadičky roztokem ze stříkačky.
6. Stříkačku umístěte do infuzní pumpy.
7. Infuzní jehla motýlkového typu může být zapíchnuta do kůže břicha, paže, horní končetiny nebo stehna tak, že křídélko jehly směřuje vzhůru. Místo vpichu musí být před aplikací pečlivě očištěno alkoholem, teprve poté pevně vpíchněte jehlu až po křídélka do kožní řasy vytvořené druhou rukou. Špička jehly musí být volně pohyblivá, pokud tomu tak není, je možné, že je jehla vpíchnuta příliš mělko pod kůži a je nutné ji přepíchnout na jiné, alkoholem očištěné místo.
8. Potom jehlu zafixujte a přelepte náplastí.
9. Pacient obvykle nosí pumpu s sebou upevněnou na rameni pomocí pásky. Mnoho pacientů může zvažovat užívání pumpy přes noc, protože to považují za pohodlnější.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis s.r.o., Na Pankráci 1724/129, Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

19/050/70-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 9.4.1970

Datum posledního prodloužení registrace: 21.3. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

30.3. 2017

