

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Deferoxaminmesilat 2 g Pulver zur Herstellung einer Injektions- bzw. Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 2 g Deferoxaminmesilat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Steriles, gefriergetrocknetes Pulver in Durchstechflaschen mit 2 g Deferoxaminmesilat.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung einer chronischen Eisenüberladung, z. B.

- Transfusionshäm siderosen bei Patienten, die regelmäßige Transfusionen erhalten, z. B. Thalassaemia major.
- primäre und sekundäre Hämochromatose bei Patienten, deren Begleiterkrankung (z. B. schwere Anämie, Hypoproteinämie, Nieren- oder Herzversagen) einen Aderlass ausschließen.

Behandlung einer akuten Eisenvergiftung.

Zur Diagnose von Eisenüberladung und bestimmten Anämien.

Aluminiumüberladung - Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen mit Langzeitdialyse, bei denen vorbeugende Maßnahmen (z. B. Umkehrosmose) fehlgeschlagen sind und im Zusammenhang mit nachgewiesenen aluminiumbedingten Knochenerkrankungen und/oder Anämie, Dialyse-Enzephalopathie; und für die Diagnose der Aluminiumüberladung.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Deferoxaminmesilat kann parenteral (intramuskulär, intravenös oder subkutan) verabreicht werden.

Für parenterale Verabreichung

Das Arzneimittel sollte vorzugsweise in Form einer 10%-igen Lösung zur Anwendung kommen z. B. 2 g: indem man den Inhalt einer 2 g-Durchstechflasche in 20 ml Wasser für Injektionszwecke auflöst. Wenn das Arzneimittel subkutan verabreicht wird, sollte die Nadel nicht zu nahe an der Dermis eingeführt werden. Die 10%-ige Deferoxaminmesilatlösung kann mit üblichen Infusionslösungen weiter verdünnt werden (Natriumchlorid 0,9%, Dextrose 5%, Kombination einer 0,9%-igen Natriumchlorid und einer 5%-igen Dextroselösung, Ringer'sche Laktat-Lösung), obwohl diese nicht als Lösungsmittel für die Trockensubstanz verwendet werden sollen. Gelöstes Deferoxaminmesilat kann auch zu Dialyseflüssigkeit hinzugefügt und Patienten intraperitoneal verabreicht werden, die eine ambulante Dauerperitonealdialyse (CAPD) oder zyklische Dauerperitonealdialyse (CCPD) erhalten.

Es dürfen ausschließlich klare leicht gelbliche Deferoxaminmesilatlösungen verwendet werden. Undurchsichtige, trübe oder verfärbte Lösungen müssen entsorgt werden. Heparin ist pharmazeutisch inkompatibel mit Deferoxaminmesilatlösungen.

Dosierung

1. Behandlung der akuten Eisenvergiftung

Erwachsene und Kinder:

Deferoxaminmesilat kann parenteral verabreicht werden. Deferoxaminmesilat wird zusätzlich zu den für die Behandlung der akuten Eisenvergiftung üblichen therapeutischen Maßnahmen angewendet: Es ist wichtig, die Behandlung so bald wie möglich einzuleiten.

Die parenterale Therapie mit Deferoxaminmesilat ist in den folgenden Situationen indiziert:

- alle symptomatischen Patienten, welche mehr als geringe, vorübergehende Symptome entwickeln (z. B. mehr als einmaliges Erbrechen oder weichen Stuhlgang),
- Patienten mit evidenter Lethargie, signifikanten Abdominalschmerzen, Hypovolämie oder Azidose,
- Patienten mit positiver Abdominal-Radiographie, welche multiple Strahlenundurchlässigkeit demonstrierten (die große Mehrheit dieser Patienten wird Symptome einer Eisenvergiftung entwickeln),
- jegliche symptomatischen Patienten mit einem Serum-Eisenspiegel von mehr als 300–350 µg/dl, unabhängig von der totalen Eisenbindungskapazität (TIBC). Es ist auch vorgeschlagen worden, dass bei asymptomatischen Patienten mit Serum-Eisenspiegeln zwischen 300 und 500 µg/dl, sowie bei Patienten mit selbst-limitierter, nicht blutiger Emesis oder Diarrhö ohne weitere Symptome, ein konservativer Ansatz ohne Behandlung mit Deferoxaminmesilat in Betracht gezogen werden sollte,

Die Dosierung und Art der Verabreichung sollten an die Schwere der Vergiftung angepasst werden.

Dosis und Art der Anwendung

Die kontinuierliche intravenöse Verabreichung von Deferoxaminmesilat ist die bevorzugte Applikationsart. Die empfohlene maximale Infusionsrate beträgt 15 mg/kg/Stunde und sollte, sobald es die Situation erlaubt, reduziert werden. In der Regel erfolgt die Reduktion nach 4–6 Stunden, so dass die totale intravenöse Dosis die empfohlenen 80 mg/kg in 24 Stunden nicht übersteigt

Wenn jedoch die Option einer intravenösen Infusion nicht verfügbar ist und wenn die intramuskuläre Applikation verwendet wird, beträgt die normale Dosis für einen Erwachsenen 2 g und für ein Kind 1 g, verabreicht als einzelne intramuskuläre Dosis.

Die Entscheidung Deferoxaminmesilat abzusetzen, muss auf einer klinischen Entscheidung basieren, jedoch gelten die folgenden Kriterien als angemessene Voraussetzungen für das Absetzen von Deferoxaminmesilat: Die Chelationstherapie soll fortgesetzt werden, bis alle der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Der Patient muss frei von Anzeichen oder Symptomen einer systemischen Eisenvergiftung sein (z. B. keine Azidose, keine Verschlechterung der Hepatotoxizität).
- Der korrigierte Serum-Eisenspiegel sollte idealerweise normal oder niedrig sein (wenn der Eisenspiegel unter 100 µg/dl fällt). Da jedoch die Eisenkonzentration im Serum in Gegenwart von

Deferoxaminmesilat nicht akkurat bestimmt werden kann, ist es akzeptabel, Deferoxaminmesilat abzusetzen, wenn alle anderen Kriterien erfüllt und die gemessenen Werte nicht erhöht sind.

- Da multiple Strahlenundurchlässigkeit als Marker für fortgesetzte Eisenabsorption dient, sollte bei Patienten mit initial multipler Strahlenundurchlässigkeit die Abdominal-Radiographie wiederholt werden, um sicherzugehen, dass diese verschwunden sind, bevor Deferoxaminmesilat abgesetzt wird.
- Bei Patienten, bei denen zu Beginn der Behandlung mit Deferoxaminmesilat eine rötliche Färbung des Urins aufgetreten ist, scheint es sinnvoll, Deferoxaminmesilat nicht abzusetzen, bevor sich diese Verfärbung normalisiert hat (die Entfärbung des Urins alleine rechtfertigt ein Absetzen von Deferoxaminmesilat jedoch nicht).

Die Wirksamkeit der Behandlung hängt von einer genügenden Urinausscheidung ab, damit die Elimination des Eisenkomplexes Ferrioxamin sichergestellt ist. Beim Auftreten von Oligurie oder Anurie können deshalb Peritoneal- oder Hämodialyse notwendig werden, um die Ausscheidung von Ferrioxamin zu gewährleisten.

Es wird darauf hingewiesen, dass der Eisenspiegel im Serum stark ansteigen kann, wenn das Eisen aus dem Gewebe freigegeben wird.

Theoretisch können 100 mg Deferoxaminmesilat 8,5 mg dreiwertiges Eisen chelatisieren.

2. Chronische Eisenüberladung

Das Hauptziel der Therapie bei gut eingestellten Patienten besteht darin, ein Eisengleichgewicht zu erhalten und einer Hämosiderose vorzubeugen, wohingegen bei Patienten mit einer Eisenüberladung eine negative Eisenbilanz erwünscht ist, um die erhöhten Eisenvorräte zu reduzieren und die toxischen Wirkungen von Eisen zu vermeiden.

Erwachsene und Kinder

Eine Therapie mit Deferoxaminmesilat sollte nach den ersten 10–20 Bluttransfusionen begonnen werden, oder wenn es Hinweise aus der klinischen Überwachung gibt, dass eine chronische Eisenüberladung vorliegt (z. B. Serum-Ferritinwert ≥ 1.000 ng/ml). Die Dosierung und die Art der Verabreichung sollten individuell festgelegt und entsprechend der Eisenbelastung des Patienten angepasst werden.

Eisenüberladung oder exzessive Deferoxaminmesilat -Dosen können zu Wachstumsverzögerung führen. Wird eine Chelationstherapie vor dem 3. Lebensjahr begonnen, muss daher das Wachstum sorgfältig überwacht werden. Die mittlere Tagesdosis sollte dabei 40 mg/kg nicht überschreiten. (siehe Abschnitt 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**)

Dosierung

Es sollte die niedrigste wirksame Dosis gegeben werden. Die durchschnittliche Tagesdosis liegt in der Regel zwischen 20 und 60 mg/kg. Patienten mit einem Serum-Ferritinspiegel unter 2.000 ng/ml benötigen in der Regel etwa 25 mg/kg/Tag. Bei einem Serum-Ferritinspiegel zwischen 2.000 und 3.000 ng/ml sind etwa 35 mg/kg/Tag erforderlich. Höhere Dosen sollten nur angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen für den Patienten das Risiko unerwünschter Wirkungen übersteigt.

Patienten mit einem höheren Serum-Ferritinspiegel können eine Dosis bis zu 55 mg/kg/Tag benötigen. Es wird jedoch davon abgeraten, die durchschnittliche Tagesdosis von 50 mg/kg regelmäßig zu überschreiten, es sei denn, Patienten, welche das Wachstum abgeschlossen haben, benötigen eine sehr intensive Chelationstherapie. Fallen die Ferritinwerte unter 1.000 ng/ml, ist das Risiko einer Deferoxaminmesilat -Toxizität erhöht. Daher ist es wichtig, solche Patienten speziell sorgfältig zu überwachen und eventuell eine Senkung der wöchentlichen Gesamtdosis in Erwägung zu ziehen.

Um das Ansprechen auf die Chelationstherapie zu überprüfen, kann initial täglich die 24-stündige Ausscheidung von Eisen im Urin aufgezeichnet werden. Beginnend mit einer Dosis von 500 mg täglich muss die Dosis erhöht werden, bis eine konstante Eisenausscheidung erreicht ist. Ist die angemessene Dosierung ermittelt, kann die Bestimmung der Eisaneliminationsraten in Abständen von einigen Wochen erfolgen.

Alternativ kann die mittlere Tagesdosis auch basierend auf den Ferritinwerten angepasst werden, um den therapeutische Index unter 0,025 zu halten. (d. h. die mittlere Tagesdosis an Deferoxaminmesilat in mg/kg dividiert durch den Serumferritin-Wert in µg/l sollte unter 0,025 liegen). Der therapeutische Index ist ein wertvolles Hilfsmittel, um Patienten vor einer übermäßigen Chelatisierung zu schützen, ist aber kein Ersatz für eine sorgfältige klinische Überwachung.

Art der Anwendung

Die langsame s.c.-Infusion unter Verwendung einer tragbaren, leichten Infusionspumpe, verabreicht über einen Zeitraum von 8–12 Stunden, gilt als wirksam und für den ambulanten Patienten als besonders geeignet. Dieselbe tägliche Dosis kann auch über einen Zeitraum von 24 Stunden verabreicht werden, um eine höhere Eisanelimination zu erreichen.

Deferoxaminmesilat sollte 5 - 7 Mal pro Woche mit der Pumpe angewendet werden. Die Zusammensetzung von Deferoxaminmesilat erlaubt keine subkutane Bolusinjektion.

Da subkutane Infusionen wirksamer sind, werden intramuskuläre Injektionen nur verabreicht, wenn subkutane Infusionen nicht möglich sind.

Ältere Patienten

Klinische Studien mit Deferoxaminmesilat beinhalteten nicht genügend Teilnehmer mit 65 oder mehr Jahren um feststellen zu können, ob sie im Vergleich zu jüngeren Patienten anders reagieren. In der Regel sollte bei der Bestimmung der Dosierung für ältere Patienten vorsichtig vorgegangen werden, es sollte mit der niedrigsten Dosis begonnen werden, da in dieser Patientengruppe häufiger Leber-, Nieren- oder Herzfunktionsstörungen sowie Begleiterkrankungen auftreten und eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln erfolgt (siehe Abschnitte 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 4.8 Nebenwirkungen).

Leberinsuffizienz

Es wurden keine Studien mit Patienten mit Leberinsuffizienz durchgeführt.

Intravenöse Infusion während einer Bluttransfusion

Die Verfügbarkeit eines intravenösen Zugangs während der Bluttransfusion ermöglicht eine intravenöse Infusion, z. B. bei Patienten die schlecht auf eine subkutane Infusion ansprechen oder diese nicht vertragen.

Die Deferoxaminmesilatlösung sollte nicht direkt in den Blutbeutel gegeben werden, kann aber mittels Y-Stück nahe der Injektionsstelle der laufenden Infusion zugegeben werden. Wie gewöhnlich sollte die Pumpe des Patienten verwendet werden, um Deferoxaminmesilat zu verabreichen. Aufgrund der geringen Menge an Arzneimittel, welche durch eine i.v. Infusion bei Bluttransfusionen verabreicht werden kann, ist der klinische Nutzen begrenzt. Sowohl Patienten wie auch das Pflegepersonal sollten davor gewarnt werden, die Geschwindigkeit der Infusion zu erhöhen, da ein intravenöser Deferoxaminmesilat-Bolus zu Hitzewallungen, Hypotonie und einem Kreislaufkollaps führen kann (s. Abschnitt 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

Eine kontinuierliche intravenöse Infusion ist bei Patienten, welche die subkutane Infusion nicht weiterführen können und bei Patienten mit kardialen Problemen infolge Eisenüberladung indiziert. Ist eine intensive Chelationstherapie (i.v.) nötig, sollte die 24-stündige Eisenausscheidung im Urin regelmäßig gemessen und die Dosis entsprechend angepasst werden. Implantierte intravenöse Systeme können verwendet werden, wenn eine intensive Chelationstherapie durchgeführt wird.

Beim Durchspülen des Infusionsschlauches ist Vorsicht geboten, um eine schnelle Infusion von verbliebenem Deferoxaminmesilat zu vermeiden, welches sich im Totraum des Schlauches befinden kann. Dies könnte zu Flushing (Hitzewallungen), Hypertonie und einem akuten Kollaps führen (siehe Abschnitt 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

3. Diagnose einer Eisenüberladung und bestimmter Anämien

Der diagnostische Test mit Deferoxaminmesilat zur Feststellung einer Eisenüberladung beruht auf dem Prinzip, dass sich beim Gesunden die tägliche Eisenausscheidung nicht über einen bestimmten Grenzwert hinaus steigert und dass bei einer standardmäßig ausgeführten intramuskulären Injektion von 500 mg Deferoxaminmesilat die Eisenausscheidung nicht über 1 mg Eisen (18 µmol) steigen wird. Bei einer Eisenüberladung kann diese Steigerung gut über 1,5 mg (27 µmol) liegen. Der Test ergibt nur bei normaler Nierenfunktion zuverlässige Ergebnisse.

Deferoxaminmesilat wird mit einer Dosis von 500 mg intramuskulär injiziert. Anschließend wird während 6 Stunden der Urin gesammelt und dessen Eisengehalt bestimmt.

Wurden innerhalb dieser 6 Stunden 1–1,5 mg (18–27 µmol) Eisen im Urin ausgeschieden, besteht Verdacht auf eine Eisenüberladung; Werte über 1,5 mg (27 µmol) können als pathologisch betrachtet werden.

4. Behandlung der chronischen Aluminiumüberladung bei Patienten mit terminalem Nierenversagen

Patienten sollten mit Deferoxaminmesilat behandelt werden, wenn:

- bei ihnen Symptome oder Organfunktionsstörungen infolge von Aluminiumüberladung auftreten.
- bei asymptomatischen Patienten, wenn die Serum-Aluminiumwerte konstant über 60 ng/ml liegen und der Infusionstest mit Deferoxaminmesilat (siehe unten) positiv ausfällt, insbesondere wenn die Ergebnisse einer Knochenbiopsie auf eine aluminiumbedingte Knochenerkrankung hinweisen.

Die Eisen- und Aluminiumkomplexe von Deferoxaminmesilat sind dialysierbar. Bei Patienten mit Nierenversagen wird ihre Ausscheidung durch Dialyse gesteigert.

Erwachsene und Kinder

Patienten, die mit Dauerhämolyse oder Hämodilution behandelt werden: 5 mg/kg einmal wöchentlich. Bei Patienten, die nach dem Deferoxamin-Test einen Aluminiumspiegel von bis zu 300 ng/ml aufweisen: Deferoxaminmesilat sollte innerhalb der letzten 60 Minuten einer Dialyse als langsame i.v.-Infusion verabreicht werden (um den Verlust des freien Wirkstoffes im Dialysat zu verhindern). Bei Patienten, die nach dem Deferoxamin-Test einen Serum-Aluminiumwert über 300 ng/ml aufweisen, sollte Deferoxaminmesilat 5 Stunden vor der Dialyse langsam i.v. infundiert werden.

Vier Wochen nach Beendigung des ersten, dreimonatigen Behandlungsdurchgangs mit Deferoxaminmesilat sollte ein Infusionstest mit Deferoxaminmesilat durchgeführt werden, ein zweiter Test sollte nach weiteren vier Wochen erfolgen. Wenn zwei im Abstand von einem Monat durchgeführte Infusionstests mit Deferoxaminmesilat Serum-Aluminiumerhöhungen von weniger als 50 ng/ml über dem Ausgangswert ergeben, ist eine weitere Behandlung mit Deferoxaminmesilat nicht erforderlich.

Patienten mit ambulanter Dauerperitonealdialyse (CAPD) oder zyklischer Dauerperitonealdialyse (CCPD): 5 mg/kg einmal pro Woche vor dem letzten Wechsel der Dialyseflüssigkeit des Tages. Bei diesen Patienten wird die intraperitoneale Verabreichung empfohlen. Deferoxaminmesilat kann jedoch auch i.m., s.c. oder durch langsame i.v.-Infusion verabreicht werden

5. Diagnose einer Aluminiumüberladung bei Patienten mit terminalem Nierenversagen.

Bei Patienten mit Serum-Aluminiumwerten über 60 ng/ml und Serum-Ferritinwerten über 100 ng/ml empfiehlt sich die Durchführung eines Deferoxaminmesilat-Infusionstests.

Unmittelbar vor Beginn einer Hämodialyse wird eine Blutprobe entnommen, um den Ausgangswert des Serum-Aluminiumspiegels zu bestimmen.

Während der letzten 60 Minuten der Hämodialyse wird eine Dosis von 5 mg/kg als langsame intravenöse Infusion verabreicht.

Zu Beginn der nächsten Hämodialyse (d.h. 44 Stunden nach der vorher genannten Infusion von Deferoxaminmesilat) wird eine zweite Blutprobe entnommen und wiederum der Serum-Aluminiumspiegel bestimmt.

Der Test gilt als positiv (Aluminiumüberladung), wenn die Serum-Aluminiumwerte um mehr als 150 ng/ml über den Ausgangswert ansteigen. Ein negatives Testergebnis schließt jedoch eine Aluminiumüberladung nicht mit absoluter Sicherheit aus.

Theoretisch können 100 mg Deferoxaminmesilat 4,1 mg Al³⁺ binden.

Behandlung älterer Patienten

Eine besondere Anpassung des Dosierungsschemas ist nicht erforderlich, eine begleitende Niereninsuffizienz sollte aber berücksichtigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, außer wenn eine erfolgreiche Desensibilisierung eine Behandlung ermöglicht

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Niereninsuffizienz

Deferoxaminmesilat sollte mit Vorsicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz angewendet werden, da die Metallkomplexe über die Nieren ausgeschieden werden. Bei diesen Patienten wird durch Dialyse die Elimination der Eisen- und Aluminiumkomplexe gesteigert. Es wurde über Einzelfälle eines akuten Nierenversagens berichtet (siehe Abschnitt 4.8 **Nebenwirkungen**). Eine Überwachung der Patienten hinsichtlich einer Veränderung der Nierenfunktion (z. B. erhöhte Kreatininwerte im Serum) sollte erwogen werden.

Neurologische Funktionsstörungen

Bei Patienten mit aluminiumbedingter Enzephalopathie können hohe Deferoxaminmesilat-Dosen allein neurologische Funktionsstörungen verstärken. Diese Verschlechterung (die sich als Anfälle bzw. Konvulsionen manifestiert) erfolgt wahrscheinlich infolge eines akuten Anstiegs von zirkulierendem Aluminium im Gehirn. Es wurde gezeigt, dass eine Vorbehandlung mit Clonazepam dagegen schützt. Durch die Behandlung einer Aluminiumüberladung kann es zudem zu erniedrigten Serum-Kalziumspiegeln und zur Verschlimmerung eines Hyperparathyreoidismus kommen.

Schnelle intravenöse Infusion

Die Behandlung mit Deferoxaminmesilat auf intravenösem Weg sollte nur als langsame Infusion erfolgen. Schnelle i.v.-Infusionen können zu Hypotonie und Schock (z. B. Rötung, Tachykardie, Kreislaufkollaps und Urtikaria) führen.

Hinweise zur Anwendung und Handhabung

Deferoxaminmesilat darf s.c. nicht in höheren als den empfohlenen Konzentrationen bzw. Dosen angewendet werden, da dies das Risiko für lokale Hautreaktionen erhöht.

Infektionen

Bei Patienten, welche an Eisenüberladung leiden, wurde von erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Infektionen berichtet. Es wurde u.a. berichtet, dass Deferoxaminmesilat einige Infektionen wie *Yersinia enterocolitica* und *Y. pseudotuberculosis* fördert. Wenn bei Patienten, die mit Deferoxaminmesilat behandelt werden, Fieber, verbunden mit akuter Enteritis/Enterokolitis, diffusen Bauchschmerzen oder Pharyngitis auftritt, muss die Behandlung mit Deferoxaminmesilat vorübergehend abgesetzt und eine angemessene antibiotische Therapie eingeleitet werden. Nach Abklingen der Infektion kann die Behandlung mit Deferoxaminmesilat fortgesetzt werden.

Bei Patienten mit Eisen- oder Aluminiumüberladung, die mit Deferoxaminmesilat behandelt wurden, ist in seltenen Fällen über Mucormykose (eine schwere Pilzinfektion), berichtet worden, welche in einigen Fällen tödlich endete. Falls verdächtige Anzeichen oder Symptome auftreten, muss Deferoxaminmesilat abgesetzt werden, mykologische Untersuchungen durchgeführt und sofort eine geeignete Behandlung eingeleitet werden. Eine Mucormykose kann auch bei Patienten auftreten, die nicht mit Deferoxaminmesilat behandelt werden, daher kann keine kausale Verbindung mit der Anwendung des Arzneimittels hergestellt werden.

Seh- und Hörstörungen

Seh- und Hörstörungen wurden bei einer längeren Behandlung mit Deferoxaminmesilat berichtet. Besonders bei Patienten, die Deferoxaminmesilat in höheren, als den empfohlenen, Dosen erhalten haben, oder bei Patienten mit niedrigen Serum-Ferritinspiegeln, sind solche Beschwerden aufgetreten. Patienten mit Niereninsuffizienz, die mit Dauerhämodialyse behandelt werden und deren Ferritinwerte niedrig sind, sind unter Umständen besonders anfällig für unerwünschte Arzneimittelwirkungen, und es wurde bereits nach Einzeldosen von Deferoxaminmesilat über visuelle Symptome berichtet. Ophthalmologische und audiologische Untersuchungen werden daher vor Beginn einer Behandlung mit Deferoxaminmesilat sowie danach in regelmäßigen Abständen (alle 3 Monate) empfohlen, insbesondere, wenn der Ferritin Spiegel niedrig ist. Bei Thalassämie-Patienten kann das Risiko für audiometrische Abnormitäten dadurch vermindert werden, dass das Verhältnis der mittleren Deferoxaminmesilat-Tagesdosis (mg/kg) zum Serum-Ferritin ($\mu\text{g/l}$) unter 0,025 gehalten wird. Eine detaillierte ophthalmologische Untersuchung wird empfohlen (Sehfeldmessung, Fundoskopie und Farbsehtests unter Verwendung pseudoisochromatischer Tafeln und Farbttest D-15 nach Farnsworth, Schlitzlampenuntersuchung, Studien zu visuell evozierten Potentialen).

Sollten Seh- oder Hörstörungen auftreten, muss Deferoxaminmesilat unverzüglich abgesetzt werden. Diese Veränderungen sind in der Regel reversibel. Die Behandlung mit Deferoxaminmesilat kann später unter enger Überwachung der audiovisuellen Funktionen mit einer niedrigeren Dosis unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses wieder aufgenommen werden.

Pädiatrischer Population: Wachstumsverzögerungen

Die Anwendung von unangemessen hohen Deferoxaminmesilat-Dosen bei Patienten mit niedrigen Serum-Ferritinwerten und Kleinkindern im Alter von < 3 Jahren bei Therapiebeginn wurde mit Wachstumsverzögerungen in Verbindung gebracht. Eine Dosisenkung kann in einigen Fällen zu einer Rückkehr der ursprünglichen Wachstumsgeschwindigkeit führen. Bei Kindern wird empfohlen, das Körpergewicht und die Größe alle drei Monate zu kontrollieren.

Wachstumsverzögerungen im Zusammenhang mit hohen Deferoxaminmesilat-Dosen müssen von jenen aufgrund von Eisenüberladung unterschieden werden. Wachstumsverzögerungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Deferoxaminmesilat sind selten, wenn die Dosis unter 40 mg/kg bleibt. Bei Wachstumsverzögerung im Zusammenhang mit darüber liegenden Dosen kann eine Dosisenkung zu

einer Rückkehr der ursprünglichen Wachstumsgeschwindigkeit führen, wobei die zu erwartende Größe als Erwachsener nicht erreicht wird.

Akute respiratorische Insuffizienz

Nach der Behandlung mit sehr hohen intravenösen Dosen von Deferoxaminmesilat bei akuter Eisenvergiftung und bei Thalassämie wurde über akute respiratorische Insuffizienz berichtet (siehe Abschnitt 4.8 **Nebenwirkungen**). Die empfohlenen Tagesdosen sollten daher nicht überschritten werden.

Es wird darauf hingewiesen, dass sich Deferoxaminmesilat auf den Aluminiumspiegel auswirkt und eine Dosisanpassung von Erythropoietin erforderlich werden kann, wenn es gleichzeitig verordnet wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Eine orale Verabreichung von Vitamin C (bis zu einer Höchstdosis von 200 mg täglich, in Teildosen verabreicht) trägt dazu bei, die Ausscheidung des Eisenkomplexes als Reaktion auf Deferoxaminmesilat zu verbessern, höhere Dosen von Vitamin C erzeugen keine zusätzliche Wirkung. Während einer derartigen Kombinationstherapie empfiehlt es sich, die Herzfunktion zu überwachen. Vitamin C sollte nur verabreicht werden, wenn der Patient Deferoxaminmesilat regelmäßig erhält, und die Behandlung mit Vitamin C sollte erst nach einmonatiger Behandlung mit Deferoxaminmesilat begonnen werden. Bei Patienten mit schwerer chronischer Eisenüberladung wurde bei gleichzeitiger Behandlung mit Deferoxaminmesilat und hohen Dosen Vitamin C (> 500 mg/Tag) über Beeinträchtigungen der Herzfunktion berichtet. Die kardiale Dysfunktion war reversibel, wenn Vitamin C abgesetzt wurde. Patienten mit Herzinsuffizienz sollten daher kein zusätzliches Vitamin C erhalten.

Die gleichzeitige Behandlung mit Deferoxaminmesilat und Prochlorperazin, einem Phenothiazinderivat, sollte vermieden werden, da es zu längeren Bewusstseinsstörungen kommen kann.

Gallium⁶⁷-Szintigramme können aufgrund der raschen Ausscheidung von an Deferoxaminmesilat gebundenem Gallium-67 mit dem Urin verfälscht sein. Es empfiehlt sich daher, Deferoxaminmesilat 48 Stunden vor der Durchführung einer Szintigraphie abzusetzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Deferoxaminmesilat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien (Hasen) haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 **Präklinische Daten zur Sicherheit**). Die Risiken für den Fötus /die Mutter sind unbekannt.

Deferoxaminmesilat sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn die zu erwartenden Vorteile für die Mutter die möglichen Risiken für den Fötus überwiegen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Deferoxaminmesilat in die Muttermilch übertritt. Da viele Arzneimittel in die Muttermilch übertreten und aufgrund der Möglichkeit schwerer unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei gestillten Neugeborenen / Kindern, muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob auf das Stillen oder die Behandlung mit diesem Arzneimittel verzichtet werden soll. Dabei sollte die Wichtigkeit dieses Arzneimittels für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss in jedem Fall der Nutzen für die Mutter gegen das Risiko für das Kind abgewogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen es zu Schwindel oder anderen zentralnervösen Störungen oder zu Seh- oder Hörstörungen kommt, sollten nicht Auto fahren und keine Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen (Tabelle 1) sind unter der Häufigkeitsüberschrift sortiert, die häufigsten zuerst, entsprechend der folgenden Regelung: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100, < 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000, \leq 1/100$); selten ($\geq 1/10.000, \leq 1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich einzelner Berichte; nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Einige als Anzeichen und Symptome gemeldete Nebenwirkungen können auch Manifestationen der Grunderkrankung (Eisen- oder Aluminiumüberladung) sein.

Tabelle 1

<p>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</p> <p>Selten: Akute Pilzinfektionen sind berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).</p> <p>Sehr selten: Gastroenteritis <i>Yersinia</i>-Infektionen wurden berichtet (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).</p> <p>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</p> <p>Sehr selten: Störungen der Blutbildung (z. B. Thrombozytopenie).</p> <p>Unbekannt: Leukopenie</p> <p>Erkrankungen des Immunsystems</p> <p>Sehr selten: anaphylaktischer Schock, anaphylaktische Reaktionen, angioneurotisches Ödem.</p> <p>Erkrankungen des Nervensystems</p> <p>Sehr selten: neurologische Störungen, Schwindel, Auslösung oder Verstärkung einer aluminiumbedingten Dialyseenzephalopathie, periphere Neuropathie, Parästhesie (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).</p> <p>Unbekannt: Konvulsionen</p> <p>Augenerkrankungen</p> <p>Selten: Visusverlust, Skotom, Netzhautdegeneration, Optikusneuritis, Katarakt (verminderte Sehschärfe), verschwommenes Sehen, Nachtblindheit, Gesichtsfeldeinschränkungen, Chromatopsie (Beeinträchtigung des Farbsehens), Kornealopazität (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Augenerkrankungen sind, außer bei hohen Dosen, selten.</p> <p>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</p> <p>Gelegentlich: neurosensorische Taubheit, Tinnitus (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Die Einhaltung der Dosierungsvorschriften trägt dazu bei,</p>
--

das Risiko von das Gehör betreffenden Nebenwirkungen zu minimieren.

Gefäßerkrankungen

Selten: Hypotonie, Tachykardie und Schock, wenn die empfohlenen Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung nicht beachtet werden. (siehe Abschnitt 4.2 **Dosierung und Art der Anwendung** und 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: akutes respiratorisches Distress - Syndrom, Lungeninfiltration (siehe Abschnitt 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten: Diarrhö.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten: generalisierter Hautausschlag.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Wachstumsverzögerung und Knochenveränderungen (z. B. metaphysäre Dysplasie) treten bei chelatisierten Patienten, die Dosen von 60 mg/kg erhalten, und vor allem bei Patienten, die die Eisenchelation in den ersten drei Lebensjahren beginnen, häufig auf. Bei Dosen bis zu 40 mg/kg ist das Risiko deutlich geringer (siehe Abschnitt 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

Unbekannt: Muskelkrämpfe.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Unbekannt: akutes Nierenversagen, Nierentubuluserkrankung, Kreatinin im Blut erhöht (siehe Abschnitte 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung** und Abschnitt 4.9 **Überdosierung**).

Spezielle Hinweise

Schmerzen, Schwellung, Infiltration, Erythem, Juckreiz und Schorfbildung am Verabreichungsort; Bläschen, lokalisierte Ödeme und Brennen sind Reaktionen, die gelegentlich auftreten. Die lokalen Symptome können durch systemische Reaktionen wie Gelenkschmerzen/Myalgie (sehr häufig), Kopfschmerzen (häufig), Urtikaria (häufig), Übelkeit (häufig), Pyrexie (häufig), Erbrechen (gelegentlich) oder Bauchschmerzen (gelegentlich) sowie Asthma (gelegentlich) begleitet werden.

Die Ausscheidung des Eisenkomplexes kann zu einer rötlich braunen Verfärbung des Urins führen.

Über Konvulsionen wurde hauptsächlich bei dialysierten Patienten mit einer Aluminiumüberladung berichtet.

Patienten die auf eine chronische Aluminiumüberladung behandelt werden

Deferoxaminmesilat Chelationstherapie bei Aluminiumüberladung kann zu einer Hypokalzaemie oder einer Verstärkung eines Hyperparathyreoidismus führen (siehe Abschnitte 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Deferoxaminmesilat wird in der Regel parenteral verabreicht und eine akute Vergiftung ist unwahrscheinlich.

Anzeichen und Symptome: Tachykardie, Hypotonie sowie gastrointestinale Störungen können gelegentlich bei Patienten auftreten, die eine Überdosis Deferoxaminmesilat erhalten. Die versehentliche Verabreichung von Deferoxaminmesilat als i.v.-Infusion kann mit einem akuten, aber vorübergehenden Visusverlust, Aphasie, Agitiertheit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Bradykardie, Hypertonie und akutem Nierenversagen einhergehen (siehe Abschnitt 4.8 **Nebenwirkungen**).

Bei Patienten mit akuter Eisenvergiftung und auch bei Thalassämie-Patienten wurde nach einer Behandlung mit übermäßig hohen Deferoxaminmesilat i.v. Dosierungen ein akutes respiratorisches Distress - Syndrom beschrieben (siehe auch Abschnitt 4.4 **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**).

Behandlung: Es gibt kein spezifisches Antidot für Deferoxaminmesilat, aber Anzeichen und Symptome können behandelt werden, indem die Dosierung herabgesetzt wird. Deferoxaminmesilat ist dialysierbar. Eine angemessene unterstützende Therapie sollte eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Chelatbildner, ATC-Code: V03AC01

Deferoxaminmesilat ist ein Chelatbildner, der mit dreiwertigen Eisen- und Aluminiumionen Komplexe bildet; die Komplexbildungskonstanten (Ferrioxamin und Aluminioxamin) sind stabil und nicht toxisch. Das Chelat wird nicht im Darm resorbiert und aufgrund einer parenteralen Verabreichung gebildete Chelate werden rasch und ohne schädliche Auswirkungen über die Nieren ausgeschieden.

Deferoxaminmesilat nimmt Eisen entweder frei oder an Ferritin und Hämosiderin gebunden auf. In ähnlicher Weise mobilisiert und chelatisiert es an Gewebe gebundenes Aluminium. Es entfernt kein Eisen aus Hämin enthaltenden Substanzen wie Hämoglobin oder Transferrin. Da die Komplexe mit Eisen und Aluminium vollständig ausgeschieden werden, fördert Deferoxaminmesilat die Ausscheidung von Eisen und Aluminium im Urin und den Fäzes und vermindert so pathologische Eisen- oder Aluminiumablagerungen in den Organen und Geweben.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Deferoxaminmesilat wird nach intramuskulärer Bolusinjektion oder langsamer subkutaner Infusion rasch resorbiert. Aus dem Magen-Darm-Trakt wird es hingegen bei intakter Schleimhaut nur schlecht resorbiert.

Deferoxaminmesilat wird während der Peritonealdialyse resorbiert, wenn es zur Dialyseflüssigkeit zugegeben wird.

Verteilung

Bei gesunden Probanden wurden 30 Minuten nach der intramuskulären Injektion von 10 mg/kg Deferoxaminmesilat Plasmaspitzenkonzentrationen von 15,5 $\mu\text{mol/l}$ (8,7 $\mu\text{g/ml}$) gemessen. Eine Stunde nach der Injektion betrug die maximale Plasmakonzentration von Ferrioxamin 3,7 $\mu\text{mol/l}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$).

Deferoxaminmesilat wird *in vitro* zu weniger als 10% an Serumproteine gebunden.

Biotransformation

Aus dem Urin von Patienten mit Eisenüberladung wurden vier Deferoxaminmesilat-Metaboliten isoliert und identifiziert. Folgende Biotransformationsreaktionen wurden festgestellt:

Transaminierung und Oxidation zu einem sauren Metaboliten, Beta-Oxidation ebenfalls zu einem sauren Metaboliten, Decarboxylierung und N-Hydroxylierung zu neutralen Metaboliten.

Elimination

Bei gesunden Probanden werden sowohl Deferoxaminmesilat als auch Ferrioxamin nach intramuskulärer Injektion biphasisch eliminiert. Die apparente Distributionshalbwertszeit von Deferoxaminmesilat bzw. Ferrioxamin beträgt 1 Stunde bzw. 2,4 Stunden. Die apparente terminale Halbwertszeit beträgt für beide 6 Stunden. 22% der injizierten Dosis erscheinen 6 Stunden nach der Injektion im Urin als Deferoxaminmesilat und 1% als Ferrioxamin.

Eigenschaften bei Patienten

Bei Patienten mit Hämochromatose betrug die maximalen Plasmaspiegel von Deferoxaminmesilat bzw. für Ferrioxamin 1 Stunde nach intramuskulärer Injektion von 10 mg/kg Deferoxaminmesilat 7,0 $\mu\text{mol/l}$ (3,9 $\mu\text{g/ml}$) bzw. 15,7 $\mu\text{mol/l}$ (9,6 $\mu\text{g/ml}$) Ferrioxamin. Diese Patienten schieden Deferoxaminmesilat und Ferrioxamin mit einer Halbwertszeit von jeweils 5,6 bzw. 4,6 Stunden aus. Sechs Stunden nach der Injektion waren 17% der Dosis als Deferoxaminmesilat und 12% als Ferrioxamin mit dem Urin ausgeschieden worden.

Bei Dialysepatienten mit Nierenversagen, denen innerhalb einer Stunde 40 mg/kg Deferoxaminmesilat i.v. infundiert wurden, betrug die Plasmakonzentration am Ende der Infusion 152 $\mu\text{mol/l}$ (85,2 $\mu\text{g/ml}$), wenn die Infusion zwischen den Dialyse-Sitzungen erfolgte. Die Plasmakonzentrationen von Deferoxaminmesilat waren zwischen 13% und 27% niedriger, wenn die Infusion während der Dialyse erfolgte. Bei allen Patienten lagen die Plasmakonzentrationen von Ferrioxamin bei ca. 7,0 $\mu\text{mol/l}$ (4,3 $\mu\text{g/ml}$), und die Werte für Aluminoxamin betrug ca. 2–3 $\mu\text{mol/l}$ (1,2–1,8 $\mu\text{g/ml}$). Nach Absetzen der Infusion fiel die Plasmakonzentration von Deferoxaminmesilat rasch ab, mit einer Halbwertszeit von 20 Minuten. Ein kleiner Teil der Dosis wurde mit einer längeren Halbwertszeit von 14 Stunden eliminiert. Die Plasmaspiegel von Aluminoxamin stiegen während bis zu 48 Stunden nach der Infusion weiter an und erreichten Werte von ca. 7 $\mu\text{mol/l}$ (4 $\mu\text{g/ml}$). Nach der Dialyse fiel die Plasmakonzentration von Aluminoxamin auf 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (1,3 $\mu\text{g/ml}$) ab, dies weist darauf hin, dass der Aluminoxamin-Komplex dialysierbar ist.

Bei Patienten mit Thalassämie wurden nach intravenöser Infusion von 50 mg/kg Deferoxaminmesilat über 24 Stunden Steady-State-Plasmakonzentrationen von 7,4 $\mu\text{mol/l}$ (4,1 $\mu\text{g/ml}$) gemessen. Die Plasmaelimination von Deferoxaminmesilat war biphasisch, mit einer mittleren Distributionshalbwertszeit von 0,28 Stunden und einer apparenten terminalen Halbwertszeit von 3 Stunden. Die totale Plasma clearance betrug 0,5 l/Std./kg und das Verteilungsvolumen im Steady-State ca. 1,35 l/kg. Bezogen auf die AUC betrug das Verhältnis des hauptsächlich eisenbindenden Metaboliten zu Deferoxaminmesilat ca. 54%. Die apparente monoexponentielle Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten betrug 1,3 Stunden.

Klinische Studien

Desferoxamin wurde in einer randomisierten klinischen Studie mit einer einjährigen Dauer, welche die Verwendung eines anderen Eisenchelators (Deferasirox) bei Patienten mit beta-Thalassämie und Transfusionshäm siderose, als Komparator eingesetzt. Insgesamt wurden 290 Patienten mit subkutan angewendetem Desferoxamin mit Anfangsdosierungen von 20 bis 60 mg/kg, über 5 Tage die Woche, behandelt. Die Studie zeigte einen dosisabhängigen Einfluss von Desferoxamin auf die Serum-Ferritinwerte, die Eisenkonzentration in der Leber und die Menge der Eisenausscheidung.

Desferoxamin wurde ebenfalls in einer zweiten, offenen (*open-label*), randomisierten klinischen Studie mit einjähriger Dauer, die die Anwendung von Deferasirox bei Patienten mit Sichelzellanämie und Transfusionshäm siderose untersucht, als Komparator eingesetzt. Insgesamt wurden 63 Patienten mit subkutan angewendetem Desferoxamin, mit Anfangsdosierungen von 20 bis 60 mg/kg, an mindestens 5 Tagen pro Woche, behandelt. Am Ende der Studie lag die mittlere Abweichung der Eisenkonzentration in der Leber (LIC) bei -0,7 mg Fe/g Trockengewicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zusätzlich zu den in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beinhalteten Informationen, liegen keine weiteren, relevanten präklinischen Daten für den verschreibenden Arzt vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Durchstechflasche: Nicht über 25°C lagern.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort nach der Rekonstitution (Beginn der Behandlung innerhalb von 3 Stunden) verwendet werden. Wenn die Rekonstitution unter validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, kann die rekonstituierte Lösung bei 25°C höchstens 24 Stunden vor der Anwendung aufbewahrt werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerzeiten und Bedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus Glas (nach Ph.Eur Typ I) mit einem weißen bis weißgraues gefriergetrockneten Pulver mit einem Gummistopfen (nach Ph.Eur., Typ I).

Packungsgröße: Bt x 1 Durchstechflasche x 2 g

Bt x 5 Durchstechflaschen x 2 g

Bt x 10 Durchstechflaschen x 2 g

Bt x 50 Durchstechflaschen x 2 g

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur einmalige Anwendung, nicht verwendete Lösung muss entsorgt werden.

Die Verwendung von frisch zubereiteten Lösungen wird empfohlen. Diese erhält für mindestens 24 Stunden bei 25 °C ihre Wirksamkeit.

Die rekonstituierte Lösung muss klar sein. Verwenden Sie sie nicht, wenn sie feste Bestandteile bzw. Partikel enthält.

Deferoxaminmesilat Injektion sollte vorzugsweise in Form von einer 10%-igen wässrigen Lösung verwendet werden, indem man den Inhalt einer 2 g Durchstechflasche in 20 ml Wasser für Injektionszwecke auflöst.

Intramuskuläre Anwendung: Es sollte nicht weniger als 3 ml Lösungsmittel für jedes Gramm Deferoxaminmesilat verwendet werden (d. h. in die jeweils 500 mg Pulver enthaltende Durchstechflasche Deferoxaminmesilat Injektion werden mindestens 1,5 ml Wasser für Injektionszwecke gegeben).

Intravenöse Anwendung: Die intravenöse Verabreichung sollte in Form einer langsamen Infusion erfolgen. Die 10 %-ige Deferoxaminmesilatlösung kann mit den üblichen Infusionslösungen weiter verdünnt werden (Natriumchlorid 0,9%, Dextrose 5%, Kombination einer 0,9%-igen Natriumchlorid- und einer 5%-igen Dextroslösung, Ringer'sche Laktat-Lösung). Diese dürfen aber nicht als Lösungsmittel für die Trockensubstanz verwendet werden Die Infusionsgeschwindigkeit darf 15 mg/kg/Stunde für das erste 1 g Deferoxaminmesilat nicht übersteigen. Die nachfolgende intravenöse Dosierung muss mit einer langsameren Geschwindigkeit erfolgen, dabei dürfen 125 mg pro Stunde nicht überschritten werden.

Subkutane Anwendung: Deferoxaminmesilat Injektion sollte unter Verwendung einer kleinen tragbaren Infusionspumpe, die eine kontinuierliche kleine Infusionsmenge abgeben kann, über 8-24 Stunden erfolgen

Intraperitoneale Anwendung: Die 10%-ige Deferoxaminmesilatlösung kann auch zur Dialyseflüssigkeit hinzugefügt und intraperitoneal Patienten verabreicht werden, die eine ambulante Dauerperitonealdialyse (CAPD) oder eine zyklische Dauerperitonealdialyse (CCPD) erhalten.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Noridem Enterprises Ltd
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, 1065
Nicosia
Zypern

Mitvertrieb:

DEMO Pharmaceuticals GmbH
Airport Business Center
Am Söldnermoos 17
D-85399 Hallbergmoos
Tel: 0811-555445-0

8. ZULASSUNGSNUMMER

78073.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12.09.2013 / 25.01.2017

10. STAND DER INFORMATION

13/04/2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig