

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

DESFERAL 500 mg injektio/infuusioiokuiva-aine

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioapullo sisältää 500 mg deferokсамиinimesilaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio/infuusioiokuiva-aine, liuosta varten.

*Valmisteen kuvaus.* Valkoinen tai kellertävä jauhe; käyttövalmis liuos kirkas, väritön tai hiukan kellertävä.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Terapeuttinen käyttö

Kroonisen raudan liikavarastoitumisen hoito monoterapiana, esim.

- transfusiohemosideroosi talassemia majorin yhteydessä, sideroplastinen anemia, autoimmunisaatiosta johtuva hemolyttinen anemia ja muut krooniset anemiat
- idiopaattinen (primaari) hemokromatoosi potilailla, joilla muut samanaikaisesti esiintyvät sairaudet (esim. vaikea anemia, sydänsairaus, hypoproteinemiat) estävät flebotomian käytön
- porfyria cutanea tardaan liittyvä raudan liikavarastoituminen potilailla, jotka eivät siedä flebotomiaa

Akuutin rautamyrkytyksen hoito.

Kroonisen alumiinin liikavarastoitumisen hoito potilailla, joilla on terminaalinen munuaisten vajaatoiminta (pitkäaikaisessa dialyysissä olevat) ja joilla on

- alumiinista johtuva luusairaus
- dialyysienkefalopatia tai
- alumiinista johtuva anemia

##### Diagnostinen käyttö

Raudan tai alumiinin liikavarastoitumisen diagnosointi.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Kroonisen raudan liikavarastoitumisen hoito

Hyvässä hoitotasapainossa olevien potilaiden kelaatiohoidon päätarkoitus raudan liikavarastoitumisessa on ylläpitää rautatasapainoa ja ehkäistä hemosideroosi, kun taas potilailla, joilla on raudan ylimäärää, negatiivinen rautatasapaino on toivottava lisääntyneiden rautavarastojen pienentämiseksi ja raudan toksisten vaikutusten ehkäisemiseksi.

#### *Lapset ja aikuiset:*

Desferal-hoito aloitetaan ensimmäisten 10-20 verensiirron jälkeen tai kun kliinisen seurannan perusteella todetaan, että elimistössä on liikaa rautaa (esim. seerumin ferritiinipitoisuus on  $\geq 1000$  mikrog/l). Kasvun hidastuminen voi johtua raudan liikavarastoitumisesta tai suurista Desferal-annoksista. Jos kelaatiohoito aloitetaan alle 3-vuotiaille, kasvua on seurattava huolellisesti, eikä yli 40 mg/kg:n vuorokausiannoksia pidä käyttää (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Annostus ja antotapa voidaan määrittää yksilöllisesti ja sovittaa hoidon kuluessa potilaan rautakuormituksen voimakkuuden mukaan. Pienintä tehokasta annosta on käytettävä. Kelaatiohoidon vasteen arvioimiseksi 24 tunnin aikana virtsaan erittyneen raudan määrää voidaan tarkkailla aluksi päivittäin ja määrittää Desferal-annoksen lisäämisen tuoma vaste. Kun sopiva annostus on määritetty, raudan virtsaan erittyminen voidaan mitata muutaman viikon välein. Terapeuttisen indeksin pitämiseksi alle arvon 0,025 (keskimääräinen Desferal-annos vuorokaudessa jaettuna seerumin ferritiinipitoisuudella (mikrog/l) alle 0,025), keskimääräinen vuorokausiannos voidaan vaihtoehtoisesti määrittää ferritiinipitoisuuden perusteella. Terapeuttinen indeksi on arvokas väline, jonka avulla potilasta voidaan suojata liialliselta kelaatiolta, mutta se ei korvaa huolellista kliinistä seurantaa.

Keskimääräinen Desferal-annos vuorokaudessa on tavallisesti 20-60 mg/kg.

Yleensä potilaat, joiden seerumin ferritiinipitoisuus on alle 2000 mikrog/l, tarvitsevat Desferalia noin 25 mg/kg/vrk. Potilaat, joiden seerumin ferritiinipitoisuus on 2000-3000 mikrog/l, tarvitsevat noin 35 mg/kg/vrk. Potilaat, joiden seerumin ferritiinipitoisuus on suurempi, voivat tarvita jopa 55 mg/kg/vrk. Keskimääräinen vuorokausiannos ei saisi olla jatkuvasti yli 50 mg/kg/vrk, ellei kyseessä ole jo kasvunsa päättäneiden potilaiden erittäin intensiivinen kelaatiohoito.

Jos ferritiinipitoisuus laskee arvoon alle 1000 mikrog/ml, Desferalin toksisuuden vaara kasvaa; näitä potilaita on valvottava erityisen tarkasti ja viikoittaisen kokonaisannoksen pienentämistä saattaa olla syytä harkita. Ilmoitetut annokset ovat keskimääräisiä vuorokausiannoksia. Koska useimmat potilaat käyttävät Desferalia harvemmin kuin seitsemänä päivänä viikossa, todellinen annos infuusiota kohti poikkeaa yleensä keskimääräisestä vuorokausiannoksesta. esim. jos keskimääräinen annos on 40 mg/kg/vrk ja potilas käyttää pumppua viitenä yönä viikossa, kukin infuusio sisältää 56 mg/kg.

Säännöllisen Desferal-kelaatiohoidon on todettu pidentävän talassemiapotilaiden odotettavissa olevaa elinikää.

#### Iäkkäät potilaat

Desferal-valmisteella toteutettuihin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävää määrää 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita, jotta voitaisiin määrittää, eroaako heidän vasteensa nuoremmista potilaista. Yleensä iäkkäämpien potilaiden annos pitää valita harkiten, ja tavallisesti lääkitys aloitetaan annosasteikon alapäästä ottaen huomioon iäkkäillä potilailla useammin esiintyvät maksan, munuaisten ja sydämen heikentynyt toiminta, samanaikaiset sairaudet sekä muu lääkitys (ks. kohdat 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.8 Haittavaikutukset).

#### Maksan vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

#### Hidas subkutaaninen infuusio

Hidasta **subkutaanista infuusiota** kannettavalla kevyellä infuusiopumpulla 8-12 tunnin jaksona pidetään tehokkaana ja erityisesti avohoitopotilaille sopivana, mutta hoito voidaan antaa myös 24 tunnin jaksona. Desferalia annetaan yleensä pumpun käyttäen 5-7 kertaa viikossa. Desferali ei sovi käytettäväksi subkutaanisena bolusinjektiona.

#### Laskimoinfuusio verensiirron aikana

Verensiirron aikana laskimokanyyli mahdollistaa laskimoinfuusion käytön potilaalle, esim. kun hän soveltuu huonosti subkutaanisiin infuusioihin ja/tai ei siedä niitä. Desferalista valmistettua liuosta ei saa lisätä suoraan veripussiin, mutta se voidaan infusoida Y-liitoksen kautta lähellä laskimokanyyliä. Potilaan pumpun käyttäen Desferalin antoon tavalliseen tapaan. Koska verensiirron aikana voidaan antaa vain rajoitettu määrä lääkettä laskimoon, tämän antotavan kliininen hyöty on rajallinen. Potilaita ja hoitajia on varoitettava infuusion nopeuttamisesta, koska verisuoneen nopeasti ruiskutettu Desferali voi aiheuttaa verenkiertokollapsin (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

#### Jatkuva intravenoosinen infuusio

Laskimoinfuusiolaitteita voidaan käyttää toteuttaessa voimakasta kelaatiota. Jatkuva laskimoinfuusio on indisoitu potilaille, joille ei voida antaa jatkuvaa subkutaanista infuusiota ja niille, joilla on raudan liikavarastoitumisesta johtuvia sydämen toiminnan häiriöitä. Desferal-annos riippuu potilaan raudan liikavarastoitumisen määrästä. Vuorokaudessa virtsaan erittyneen raudan määrää on mitattava säännöllisesti, kun voimakas kelaatio on tarpeen ja annos on sovitettava sen mukaisesti. Infuusioletkuston huuhtelussa pitää noudattaa varovaisuutta, jotta vältetään letkujen kuolleeseen tilaan mahdollisesti jääneen Desferalin äkillinen infusoituminen, koska tämä saattaa aiheuttaa verenkiertokollapsin (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

#### Intramuskulaarinen antotapa

Koska subkutaaniset infuusiot ovat tehokkaampia, intramuskulaarisia injektioita annetaan vain, kun subkutaaniset infuusiot eivät ole mahdollisia.

Antotavasta riippumatta yksilöllinen ylläpitoannos riippuu potilaan raudan erittymismäärästä.

#### Samanaikainen C-vitamiinin käyttö

Potilaille, joilla on raudan liikavarastoitumista, kehittyy tavallisesti C-vitamiinin vajausta, mikä luultavasti johtuu raudan hapettavasta vaikutuksesta. C-vitamiinia voidaan antaa kelaatiohoidon lisänä enintään 200 mg jaettuna useampaan annokseen päivässä. Lääkitys aloitetaan kuukauden kuluttua säännöllisen Desferal-lääkityksen aloittamisesta (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet). C-vitamiini lisää raudan kelatoitumiskykyä. Yleensä 50 mg riittää alle 10-vuotiaille lapsille ja 100 mg vanhemmille lapsille. Suuremmat C-vitamiiniannokset eivät lisää enempää rautakompleksin erittymistä.

#### Akuutin rautamyrkytyksen hoito

Desferali sopii lisähoitona akuutin rautamyrkytyksen hoitoon tavanomaisten hoitomuotojen lisäksi.

Desferal-hoito on indisoitua seuraavissa tilanteissa:

- kaikille oireisille potilaille, jotka oireilevat enemmän kuin lievästi ja ohimenevästi (joilla on esim. enemmän kuin yksi pahoinvointikohtaus tai pehmeä uloste)
- potilaille, joilla on letargiaa, huomattavia vatsakipuja, hypovolemiaa tai asidoosia
- potilaille, joilla on vatsan alueen röntgenkuvissa multippeleita röntgenpositiivisia muutoksia (suurelle osalle näistä potilaista kehittyy oireinen rautamyrkytys)

- kaikille oireisille potilaille, joiden seerumin rautapitoisuus on suurempi kuin 53,7 – 62,7 mikromol/l (300 – 350 mikrog/dl) kokonaisraudansitomiskyvystä (TIBC) riippumatta. On myös esitetty, että konservatiivista hoitoa ilman Desferalia tulisi harkita, kun potilaalla ei ole oireita ja seerumin rautapitoisuudet ovat 53,7 – 89,6 mikromol/l (300 – 500 mikrog/dl), sekä kun potilaan oksennukset ovat verettömiä ja loppuvat itsestään tai hänellä ei ole ripulin lisäksi muita oireita.

Suosittelavin antotapa on jatkuva laskimoinfuusio. Suositeltavin infuusionopeus 15 mg/kg tunnissa. Infuusionopeutta pienennetään heti, kun tilanne sallii, tavallisesti 4-6 tunnin kuluttua niin, että laskimoon annettu kokonaisannos ei ylitä suositeltua 80 mg:aa/kg yhdelläkään 24 tunnin jaksolla.

#### *Desferal-hoidon keskeyttäminen.*

Kelaatiohoitoa on jatkettava, kunnes kaikki seuraavat vaatimukset täyttyvät:

- potilaalla ei saa olla systeemisen rautamyrkytyksen oireita (esim. asidoosi, paheneva maksatoksisuus)
- ihannetapauksessa normaali tai pieni seerumin korjattu rautapitoisuus (alle 100 mikrog/dl). Koska seerumin tarkan rautapitoisuuden mittaaminen laboratoriomenetelmin Desferalin läsnäollessa ei ole mahdollista, Desferal-hoito voidaan keskeyttää, kun kaikki muut kriteerit täyttyvät ja jos seerumin rautapitoisuus ei ole suurentunut.
- jos potilaalla ennen hoitoa on todettu multippeleita röntgenpositiivisia muutoksia vatsan alueen röntgenkuvassa, on otettava uusi röntgenkuva sen varmistamiseksi, että kyseiset muutokset ovat hävinneet ennen kuin Desferal-hoito voidaan keskeyttää, sillä kyseiset muutokset ovat jatkuvan rauta-absorption mittareita
- jos potilaan virtsa värjäytyi Desferal-hoidon alussa punertavaksi, on kohtuullista, että virtsan väri palautuu normaaliksi ennen Desferal-hoidon lopettamista (virtsan värin palautuminen sinänsä ei ole riittävä peruste Desferal-hoidon keskeyttämiselle).

Hoidon teho riippuu siitä, erittyykö virtsaa riittävästi rautaan sitoutuneen ferriokсамиinin poistamiseksi elimistöstä. Jos kehittyy oliguriaa tai anuriaa, voi peritonealidialyysi, hemodialyysi tai hemofiltratio olla tarpeen.

#### Kroonisen alumiinin liikavarastoitumisen hoito potilailla, joilla on terminaalinen munuaisten vajaatoiminta

Desferalin rauta- ja alumiinikompleksit ovat dialysoituvia. Potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta, niiden eliminaatiota lisätään dialyysillä.

Potilaiden, joilla on alumiinin liikavarastoitumisesta johtuvia oireita tai elinten toimintahäiriöitä, pitäisi saada Desferalia. Myös oireettomilla potilailla Desferal-hoitoa on harkittava, jos seerumin alumiinipitoisuudet ovat säännöllisesti yli 2220 nmol/l (60 mikrog/l) ja Desferal-infuusiotestin (ks. jäljempänä) tulos on positiivinen, etenkin jos luubiopsiatulokset viittaavat alumiiniin liittyvään luusairauteen.

Desferalia annetaan kerran viikossa annoksella 5 mg/kg (ks. kohta 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiseksi ja muut käsittelyohjeet). Potilaille, joiden DFO-testin jälkeinen seerumin alumiinipitoisuus on alle 11,1 mikromol/l (300 ng/ml), Desferal annetaan hitaana iv-infusiona dialyysin 60 viimeisen minuutin aikana. Jos DFO-testin jälkeinen seerumin alumiinipitoisuus on yli 300 ng/ml, Desferal annetaan hitaana laskimoinfuusiona 5 tuntia ennen dialyysiä.

Ensimmäisen 3 kuukauden Desferal-hoitojakson lopettamisen ja sitä seuraavan 4 viikon lääketauon jälkeen pitää suorittaa Desferal-infuusiotesti. Jatkolääkitystä Desferalilla ei suositella, jos kahden peräkkäisen, kuukauden välein suoritetun Desferal-infuusiotestin tulokset osoittavat, että seerumin alumiinipitoisuudet ovat vähemmän kuin 1,85 mikromol/l (50 mikrog/l) perusarvojen yläpuolella.

Potilaille, jotka ovat jatkuvassa ambulatorisessa peritoneaalidialyysihoidossa (CAPD) tai jatkuvassa syklisessä peritoneaalidialyysihoidossa (CCPD), Desferal annetaan kerran viikossa annoksella 5 mg/kg ennen päivän viimeistä vaihtoa. Näille potilaille suositellaan käytettäväksi intraperitoneaalista antotapaa, mutta Desferal voidaan antaa myös intramuskulaarisesti, hitaana laskimoinfuusiona tai subkutaanisesti.

### Desferal-testi

Testi perustuu periaatteeseen, että normaalihenkilöillä Desferal ei lisää raudan tai alumiinin erittymistä tietyn rajan yli.

#### 1. Desferal-testi raudan liikavarastoitumisesta potilailla, joilla on normaali munuaistoiminta

500 mg Desferalia tulee antaa intramuskulaarisesti. Virtsa kerätään talteen 6 tunnin ajan ja sen rautapitoisuus määritetään. Jos rautaa erittyy 6 tunnin jaksolla 1-1,5 mg (18-27 mikromol), tämä viittaa raudan liikavarastoitumiseen; määrää yli 1,5 mg (27 mikromol) voidaan pitää patologisena. Testi antaa luotettavan tuloksen vain munuaisten toiminnan ollessa normaali.

#### 2. Desferal-infuusiotesti alumiinin liikavarastoitumisesta potilailla, joilla on terminaalinen munuaisten vajaatoiminta

Desferal-infuusiotestiä suositellaan potilaille, joiden seerumin alumiinipitoisuudet ylittävät 60 mikrog/l ja joilla seerumin ferritiinipitoisuudet ovat yli 100 mikrog/l.

Juuri ennen hemodialyysin aloittamista tulee ottaa verinäyte seerumin alumiinin alkupitoisuuden määrittämiseksi.

Hemodialyysinannon viimeisen 60 minuutin aikana tulee antaa 5 mg/kg:n annos hitaana infuusiona laskimoon (ks. kohta 6.6 Erityiset varoitukset hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet).

Seuraavan hemodialyysinannon alussa (so. 44 tuntia edellä mainitun Desferal-infuusion jälkeen) tulee ottaa toinen verinäyte seerumin alumiinipitoisuuden uudelleen määrittämiseksi.

Desferal-testi on positiivinen, jos seerumin alumiinipitoisuuden lisääntyminen lähtötasosta on yli 150 mikrog/l. Negatiivinen tulos ei kuitenkaan täysin sulje pois alumiinin liikavarastoitumisen diagnoosia.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tunnettu yliherkkyys vaikuttavalle aineelle paitsi, milloin tuloksellinen desensibilisaatio mahdollistaa hoidon.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset**

#### Varoitukset

##### Nopea infuusio laskimoon

Nopea laskimoinfuusio saattaa johtaa hypotensioon ja sokkiin (esim. flush, takykardia, verenkiertokollapsi ja urtikaria).

##### Näön ja kuulon heikkeneminen

Suuret Desferal-annokset saattavat aiheuttaa näön ja kuulon häiriöitä (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset), erityisesti potilaille, joiden plasman ferritiinipitoisuudet ovat pieniä. Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja jotka ovat kroonisessa dialyysihoidossa ja joiden ferritiinipitoisuudet ovat pieniä,

saattavat olla erityisen alttiita haittavaikutuksille; näköoireita on raportoitu Desferal -kerta-annoksen jälkeen. Haittavaikutusten riski pienenee, kun annetaan pieniä annoksia. Jos näön ja kuulon häiriötä esiintyy, Desferalin anto tulee lopettaa välittömästi. Desferalin aiheuttamat muutokset ovat tavallisesti palautuvia, jos ne todetaan ajoissa. Desferal-hoito voidaan aloittaa myöhemmin uudelleen pienemmällä annoksella siten, että näköä ja kuuloa tarkkaillaan huolellisesti.

Erikoislääkärin tekemiä näkö- ja kuulotutkimuksia suositellaan ennen Desferal-hoidon aloittamista ja säännöllisesti sen jälkeen (kolmen kuukauden välein) erityisesti, jos potilaan ferritiinipitoisuus on pieni. Audiometrinen poikkeavuus riskiä talassemiapotilailla voidaan pienentää pitämällä Desferalin keskimääräisen vuorokausiannoksen (mg/kg) ja seerumin ferritiinipitoisuuden välinen suhde pienempänä kuin 0,025.

### Munuaisten vajaatoiminta

Potilailla, joilla on raudan liikavarastoitumista, mutta normaali munuaisten toiminta, noin puolet metallikomplekseista erittyy munuaisten kautta. Siksi varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta. Deferoksamiinin rauta- ja alumiinikompleksit ovat dialysoituvia, joten dialyysi lisää niiden eliminaatiota potilaista, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Yksittäisiä tapauksia akuutista munuaisten vajaatoiminnasta on raportoitu (ks. myös kohta 4.8 Haittavaikutukset). Potilaiden seuranta munuaisten toiminnan muutosten (esim. suurentuneet seerumin kreatiniiniarvot) varalta on harkittava.

### Pediatriset potilaat: kasvun hidastuminen

Suuria Desferal-annoksia saavilla potilailla, joiden seerumin ferritiinipitoisuus on pieni, ja nuorilla potilailla (< 3 vuotta hoidon alkaessa), on havaittu kasvun hidastumista (ks. kohta 4.2 Annostus ja antotapa / Kroonisen raudan liikavarastoitumisen hoito). Liiallisiin Desferal-annoksiin liittyvä kasvun hidastuminen on erotettava raudan liikavarastoitumisesta johtuvasta kasvun hidastumisesta. Desferalin käyttöön liittyvä kasvun hidastuminen on harvinaista, jos annos on alle 40 mg/kg. Jos kasvun hidastumista havaitaan käytettäessä tätä annosta suurempia annoksia, annoksen pienentäminen voi palauttaa kasvunopeuden. Kuitenkaan ennustettua aikuispituutta ei saavuteta.

Desferal-hoitoa saavien lasten ja nuorten painonkehitystä ja pituuskasvua on seurattava kolmen kuukauden välein.

### Akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää (acute respiratory distress syndrome, ARDS) on esiintynyt erityisen suurten laskimoon annettujen Desferal-annosten jälkeen potilailla, joilla on ollut akuutti rautamyrkytys sekä talassemiapotilailla. Suositeltua vuorokausiannosta ei tule sen vuoksi ylittää.

### Infektiot

Desferalin on raportoitu lisäävän raudan liikavarastoitumista sairastavien potilaiden infektioherkkyyttä, esim. *Yersinia enterocolitica* ja *Yersinia pseudotuberculosis*. Jos potilaalle tulee Desferal-lääkityksen aikana kuumetta sekä akuuttia enteriittiä/enterokoliittia, diffuusia mahakipua tai faryngiittia, hoito tulee väliaikaisesti keskeyttää, suorittaa bakteriologiset tutkimukset ja aloittaa heti sopiva mikrobilääkitys. Infektion parannuttua Desferal-hoito voidaan aloittaa uudelleen.

Desferalia alumiinin ja/tai raudan liikavarastoitumiseen saavilla potilailla on esiintynyt harvoissa tapauksissa mukormykoosia; jotkut tapaukset johtivat kuolemaan. Jos epäiltyjä oireita esiintyy, Desferal-hoito tulee keskeyttää, suorittaa mykologiset tutkimukset ja aloittaa välittömästi sopiva lääkitys. Mukormykoosia saattaa esiintyä myös potilailla, jotka eivät saa Desferalia. Tämä viittaa siihen, että muilla tekijöillä, kuten dialyysillä, diabetes mellituksella, happotasapainon häiriöillä, hematologisilla maligniteeteilla, immunosuppressiivisilla lääkkeillä tai heikentyneellä immuunijärjestelmällä saattaa olla osuutta infektion kehittämisessä.

### Suuriin C-vitamiiniannoksiin liittyvä sydämen vajaatoiminta

Potilailla, joilla on vaikea krooninen raudan liikavarastoituminen, sydämen toiminnan huononemista on esiintynyt Desferal-lääkityksen ja suurten C-vitamiiniannosten (yli 500 mg päivässä) yhteiskäytön seurauksena. Sydämen toimintahäiriö palautui, kun C-vitamiinin anto keskeytettiin. Seuraavat varoitimet tulee huomioida, kun Desferalia ja C-vitamiinia annetaan yhtä aikaa:

- C-vitamiinia ei tule antaa potilaille, joilla on sydämen vajaatoiminta
- C-vitamiinilääkitys tulee aloittaa vasta kuukauden kuluttua säännöllisen Desferal-lääkityksen aloittamisesta
- C-vitamiinia on annettava vain, jos potilas saa Desferal-lääkitystä säännöllisesti, mieluiten heti pumpun asettamisen jälkeen
- C-vitamiiniannos ei saa ylittää 200 mg:aa päivässä ja se tulee antaa useampana annoksena päivässä
- Sydämen toiminnan tarkkailu on suositeltavaa yhdistelmä-lääkityksen aikana

### Kroonisen alumiinin liikavarastoitumisen hoito

Potilailla, joilla on alumiinista johtuva enkefalopatia, suuret Desferal-annokset saattavat pahentaa neurologisia toimintahäiriöitä (kouristukset), mikä saattaa johtua kiertävän alumiinin äkillisestä lisääntymisestä (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset). Desferal saattaa edistää dialyysidementian puhkeamista. Edeltävän klonatsepaamilääkityksen on raportoitu ehkäisevän tätä neurologisten oireiden pahenemista. Alumiinin liikavarastoitumisen hoito saattaa aiheuttaa myös hypokalsemiaa ja hyperparatyroidismin pahenemista.

### Virtsan värjäytyminen

Rautakompleksin erittyminen saattaa aiheuttaa virtsan värjäytymisen punaruskeaksi.

### Antoon liittyvät varoitimet

Desferalia ei saa antaa suositeltua suurempia annoksia. Valmistetta ei saa antaa subkutaanisesti suurempina pitoisuuksina kuin 95 mg/ml, koska subkutaanisesti annosteltaessa paikallisreaktioiden riski suurenee (ks. kohta 6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet). Kun intramuskulaarinen antotapa on ainoa mahdollinen, suurempien pitoisuuksien käyttö saattaa olla tarpeen injektion antamiseksi (ks. kohta 6.2 Yhteensopimattomuudet).

Käyttövalmiiksi saatettu 95 mg/ml liuos on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä. Vain kirkkaita liuoksia saa käyttää. Tummentuneet ja sameat liuokset pitää hävittää. Injektiotekniikassa on noudatettava huolellisuutta.

Subkutaanisessa infuusiassa neulaa ei saa asettaa liian lähelle dermistä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteislääkitys Desferalilla ja proklooriperatsiinilla, joka on fentiatsiinin johdos, saattaa aiheuttaa hetkellistä tajunnan heikkenemistä.

Potilailla, joilla on vakava krooninen raudan varastoitumissairaus ja jotka saavat Desferalia ja suuria annoksia C-vitamiinia (yli 500 mg päivässä) yhdistelmä-lääkityksenä, on todettu sydämen toiminnan huononemista (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitimet), joka palautui, kun C-vitamiinin anto lopetettiin.

Gallium-67-gammakuvausten tulokset saattavat vääristyä Desferaliin sitoutuneen gallium-67:n nopean virtsaan erittymisen takia. Desferalin annon keskeyttämistä suositellaan 48 tuntia ennen kuvausta.

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Äidille hoidosta koituvat hyödyt lapseen kohdistuviin riskeihin nähden on harkittava tapauskohtaisesti.

##### Raskaus

Deferoksamiinin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläinkokeissa (kaniini) on havaittu lisääntymistoksisuutta /teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Sikiöön/äitiin kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Deferoksamiinia saa käyttää raskauden aikana vain silloin, kun hoidosta koituva hyöty on suurempi kuin mahdollisesti sikiölle aiheutuvat vaarat.

##### Imetys

Deferoksamiinin kulkeutumisesta äidinmaitoon ei ole tietoa. Koska monet lääkkeet erittyvät äidinmaitoon ja koska vakavat rintaruokittuun vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvat haittavaikutukset ovat mahdollisia, on päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko lääkkeen käyttö ottaen huomioon äidille hoidosta koituvat hyödyt.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Potilaiden, jotka tuntevat huimausta tai muita keskushermoston häiriöitä tai näön tai kuulon heikkenemistä, tulee välttää autolla ajoa ja koneiden käyttöä (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

#### 4.8 Haittavaikutukset

*Haittavaikutukset on lueteltu elinryhmien ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti (Taulukko 1): hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ) mukaan lukien yksittäiset raportit; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).*

Jotkut haittavaikutuksiksi ilmoitetut oireet voivat olla perussairauden (raudan ja/tai alumiinin liikavarastoituminen) merkkejä.

##### **Taulukko 1**

###### **Infektiot**

Harvinainen: Mukormykoosi (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

Hyvin harvinainen: Gastroenteriitti Yersinia (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)

###### **Veri ja imukudos**

Hyvin harvinainen: Veren häiriöt (mukaan lukien trombositopenia ja leukopenia)

###### **Immuunijärjestelmä**

Hyvin harvinainen: Anafylaktinen sokki, anafylaktinen reaktio, angioneuroottinen edeema

###### **Hermosto**

Yleinen: Päänsärky

Hyvin harvinainen: Neurologiset häiriöt mukaan lukien huimauksen tunne, alumiiniin liittyvän dialyysienkefalopatian puhkeaminen tai paheneminen,



Tuntematon:	perifeerinen neuropatia, parestesia (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
<b>Silmät</b>	Kouristukset (ks. alla olevat erityismaininnat)
Harvinainen:	Näön menetys, skotooma, verkkokalvon rappeuma, optikusneuriitti, katarakta (mykiön sameneminen), näön tarkkuuden heikkeneminen, näön hämärtyminen, hämäräsokeus, näkökentän puutos, värinäön huononeminen (dyskromatopsia), sarveiskalvon sameneminen (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen:	Neurosensorinen kuurous, tinnitus (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja alla olevat erityismaininnat)
<b>Verisuonisto</b>	
Harvinainen:	Hypotensio, takykardia ja sokki, jos annosteluun liittyviä varotoimia ei noudateta (ks. kohdat 4.2 Annostus ja antotapa sekä 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>	
Melko harvinainen:	Astma
Hyvin harvinainen:	Akuutti hengitysvaikeus, keuhkoinfiltraatti (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet)
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Yleinen:	Pahoinvointi
Melko harvinainen:	Oksentaminen, vatsakipu
Hyvin harvinainen:	Ripuli
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>	
Yleinen:	Urtikaria
Hyvin harvinainen:	Yleisihottuma
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Hyvin yleinen:	Artralgia, myalgia
Yleinen:	Kasvun hidastuminen ja luuston häiriöt (esim. metafyseaalinen dysplasia) suurilla annoksilla ja nuoremmilla lapsilla (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja alla olevat erityismaininnat)
Tuntematon:	Lihasspasmit
<b>Munuaiset ja virtsatie t</b>	
Tuntematon:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaistiehyen häiriöt, kreatiniiniarvojen nousu (ks. kohdat 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet ja 4.9 Yliannostus)
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Hyvin yleinen:	Injektiokohdan reaktio mukaan lukien kipu, turvotus, infiltraatio, eryteema, kutina, ruvet (ks. alla olevat erityismaininnat)
Yleinen:	Pyreksia
Melko harvinainen:	Injektiokohdan reaktio mukaan lukien rakkulat, edeema ja polttelu (ks. alla olevat erityismaininnat)

#### Erityismaininnat

Neurosensorinen kuurous ja tinnitus ovat melko harvinaisia, jos annos pidetään ohjearvojen mukaisina ja jos annosta pienennetään, kun ferritiinipitoisuudet laskevat (suhdeluku Desferalin päiväannoksen keskiarvo jaettuna seerumin ferritiinipitoisuudella pitäisi olla alle arvon 0,025) (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Erilaiset silmien häiriöt ovat harvinaisia, paitsi jos käytetään suuria annoksia (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Kasvun hidastuminen ja luuston häiriöt (esim. metafyseaalinen dysplasia) ovat tavallisia kelaatiohoidossa olevilla potilailla, jos annos ylittää 60 mg/kg. Tämä pätee erityisesti potilaisiin, joilla

raudan kelatointi on aloitettu kolmen ensimmäisen elinvuoden aikana. Riski pienenee huomattavasti, kun annos pidetään alle 40 mg/kg suuruisena.

Injektiokohdan kipu, turvotus, infiltraatio, eryteema, kutina ja rupien muodostuminen ovat hyvin yleisiä, kun taas rakkulat, paikallinen edeema ja polttelu ovat melko yleisiä. Paikallisiin oireisiin voi liittyä systeemisiä reaktioita, kuten nivel- ja lihaskipu (hyvin yleinen), päänsärky (yleinen), urtikaria (yleinen), pahoinvointi (yleinen), pyreksia (yleinen), oksentelu (melko harvinainen), vatsakipu (melko harvinainen) tai astma (melko harvinainen).

Rautakompleksin erittyminen saattaa aiheuttaa virtsan värjäytymisen punaruskeaksi.

Kouristuksia on raportoitu pääasiassa alumiinin liikavarastoitumista sairastavilla dialyysipotilailla (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

Desferalilla hoidetuilla potilailla on raportoitu harvinaisina tapauksina transaminaasiarvojen nousua, vaikkakaan suysuhdetta lääkkeeseen ei ole osoitettu.

#### Kroonisen alumiinin liikavarastoitumisen hoito

Alumiinin liikavarastoitumisen kelaatiohoito Desferal-valmisteella saattaa aiheuttaa hypokalsemiaa ja hyperparatyroidismin pahenemista (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet ja löydökset

Erehdyksessä annettuun yliannokseen tai erehdyksessä annettuun laskimobolukseen/nopeaan intravenoosiseen infuusioon saattaa liittyä hypotensiota, takykardiaa ja ruoansulatuskanavan häiriöitä. Lisäksi on raportoitu äkillistä, mutta ohimenevää näön menetystä, afasiaa, agitaatiota, päänsärkyä, pahoinvointia, bradykardiaa sekä akuuttia munuaisten vajaatoimintaa (ks. kohta 4.8 Haittavaikutukset).

Akuuttia hengitysvaikeusoireyhtymää on kuvattu erityisen suurten laskimoon annettujen Desferal-annosten jälkeen potilailla, joilla on ollut akuutti rautamyrkytys sekä talassemiapotilailla (ks. myös kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

### Hoito

Spesifistä antidoottia ei ole. Desferalin anto tulee keskeyttää ja aloittaa oireenmukainen hoito.

Desferal on dialysoituva.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rautaa kelatoiva aine, ATC-koodi: V03AC01.

#### Vaikutusmekanismi

Deferoksamiini (DFO) muodostaa kompleksiyhdisteitä pääasiassa ferrimuodossa olevan raudan ja kolmiarvoisen alumiini-ionin kanssa: kompleksinmuodostamisvakiot ovat 1031 ja 1025. DFO:n affiniteetti kahdenarvoisiin ioneihin kuten  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  on olennaisesti pienempi (kompleksinmuodostamisvakiot 1014 tai alle). Kelatoituminen tapahtuu moolisuhteessa 1:1, joten 1 g DFO:ta voi teoreettisesti sitoa 85 mg ferrimuotoista rautaa tai 41 mg  $\text{Al}^{3+}$ .

Kelatoivien ominaisuuksiensa takia DFO pystyy sitomaan vapaata rautaa joko plasmassa tai soluissa, muodostaen näin ferriokсамиinikompleksin (FO). Virtsaan erittynyt FO on suurimmaksi osaksi peräisin plasman raudasta, kun taas ulosteisiin erittynyt rauta on peräisin suurimmaksi osaksi intrahepaattisesta raudan kelaatiosta. Rauta voi kelatoitua myös ferritiinistä ja hemosideriinistä, mutta se on suhteellisen hidasta DFO:n kliinisesti merkitsevillä pitoisuuksilla. DFO ei kuitenkaan poista rautaa transferrinistä tai hemoglobiinista tai muista hemiä sisältävistä aineista.

DFO voi myös mobilisoida ja kelatoida alumiinia, jolloin muodostuu alumiiniokсамиini (AlO) -kompleksi.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Koska rauta- ja alumiinikompleksit erittyvät täydellisesti, DFO edistää raudan ja alumiinin erittymistä virtsaan ja ulosteeseen ja vähentää näin patologisia raudan tai alumiinin kertymiä elimissä.

### 5.2 Farmakokineetiikka

#### Imeytyminen

DFO imeytyy nopeasti intramuskulaarisen bolusinjektion tai hitaan subkutaanisen annon jälkeen, mutta vain heikosti mahasuolikanavasta limakalvon ollessa vaurioitumaton. Oraalisen 1 g:n DFO-annoksen absoluuttinen hyötyosuus on alle 2 %.

Peritoneaalidialyysissä DFO imeytyy, jos se annetaan dialyysinesteessä.

#### Jakautuminen

Terveillä vapaaehtoisilla mitattiin plasmasta huippupitoisuus 15,5 mikromol/l (8,7 mikrog/ml) 30 minuutin kuluttua 10 mg/kg:n intramuskulaarisesta DFO-annoksesta. Tunnin kuluttua injektiosta FO:n huippupitoisuus oli 3,7 mikromol/l (2,3 mikrog/ml). Laskimoon annetulla 2 g:n DFO-annoksella (noin 29 mg/kg) saatiin terveillä vapaaehtoisilla keskimääräiseksi vakaan tilan pitoisuudeksi kahden tunnin ajan 30,5 mikromol/l. DFO:n jakautuminen on hyvin nopeaa jakaantumisen keskimääräisen puoliintumisajan ollessa 0,4 tuntia. Alle 10 % DFO:a sitoutuu seerumin proteiineihin *in vitro*.

#### Biotransformaatio

Neljä DFO:n metaboliittia eristettiin ja identifioitiin sellaisten potilaiden virtsasta, joilla oli raudan liikavarastoitumista. Seuraavat metaboliareaktiot todettiin DFO:lla: transaminaatio ja oksidaatio, joista tuloksena hapan metaboliitti, beetaoksideatio, josta tuloksena myös hapan metaboliitti, dekarboksylaatio ja N-hydroksylaatio, joista tuloksena neutraaleja metaboliitteja.

#### Eliminaatio

Sekä DFO:n että FO:n eliminaatio intramuskulaarisen injektion jälkeen terveillä vapaaehtoisilla on kaksivaiheinen. DFO:n näennäinen jakautumisen puoliintumisaika on 1 tunti ja FO:n 2,4 tuntia. Molempien näennäinen lopullinen puoliintumisaika on 6 tuntia. Kuuden tunnin kuluttua injektioista 22 % annoksesta esiintyy virtsassa DFO:na ja 1 % FO:na.

### Ominaisuudet potilaassa

*Hemokromatoosipotilailla* DFO:n huippupitoisuudeksi plasmassa mitattiin 7,0 mikromol/l (3,9 mikrog/ml) ja FO:n huippupitoisuudeksi 15,7 mikromol/l (9,6 mikrog/ml) tunnin kuluttua 10 mg/kg:n intramuskulaarisesta DFO-injektioista. Näillä potilailla eliminaation puoliintumisajat olivat DFO:n osalta 5,6 ja FO:n osalta 4,6 tuntia. Kuuden tunnin kuluttua injektioista annoksesta oli erittynyt virtsaan 17 % DFO:na ja 12 % FO:na.

*Talassemiapotilailla* DFO-annoksella 50 mg/kg/24 h jatkuvan laskimoinfuusion jälkeen saatiin vakaan tilan pitoisuudeksi plasmassa 7,4 mikromol/l (4,1 mikrog/ml). DFO:n eliminoituminen plasmasta oli kaksivaiheista keskimääräisen jakaantumisen puoliintumisajan ollessa 0,28 tuntia ja näennäisen lopullisen puoliintumisajan ollessa 3,0 tuntia. Plasman kokonaispuhdistuma oli 0,5 l/h/kg ja jakaantumistilavuus vakaassa tilassa arvioitiin 1,35 l/kg:ksi.

*Potilailla, jotka olivat dialyysihoidossa munuaisten vajaatoiminnan takia* ja jotka saivat 40 mg/kg DFO:a laskimoinfuusiona tunnin kuluessa, pitoisuus plasmassa infuusion loputtua oli 152 mikromol/l (85,2 mikrog/ml), kun infuusio annettiin dialyysien välillä. DFO:n pitoisuudet plasmassa olivat 13-27 % pienemmät, kun infuusio annettiin dialyysin aikana. FO:n pitoisuudet olivat kaikissa tapauksissa noin 7,0 mikromol/l (4,3 mikrog/ml) ja AIO:n 2-3 mikromol/l (1,2-1,8 mikrog/ml). Infuusion keskeyttämisen jälkeen DFO:n pitoisuudet plasmassa pienenevät nopeasti puoliintumisajan ollessa 20 minuuttia. Pienempi osa annoksesta eliminoitui pidemmällä 14 tunnin puoliintumisajalla. AIO:n pitoisuudet plasmassa suurenevät 48 tuntia infuusion jälkeen ja nousivat n. 7 mikromol/l:aan (4 mikrog/ml). Dialyysin jälkeen AIO:n pitoisuudet plasmassa pienenevät 2,2 mikromol/l:aan (1,3 mikrog/ml).

### Kliiniset tutkimukset

Deferoksamiinia käytettiin verrokkina yhden vuoden pituisessa satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin erään toisen rautakelaattorin (deferasiroksin) käyttöä potilaille, joilla oli beetatalasemia ja transfuusiohemosideroosi. Kaikkiaan 290 potilasta sai deferoksamiinia subkutaanisesti aloitusannoksilla 20–60 mg/kg 5 vuorokauden ajan viikossa. Tutkimus osoitti, että deferoksamiinilla on annosriippuvainen vaikutus ferritiinipitoisuuksiin seerumissa, rautapitoisuuteen maksassa ja raudan erittymisnopeuteen.

Deferoksamiinia käytettiin verrokkina myös toisessa yhden vuoden pituisessa avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa tutkittiin deferasiroksin käyttöä potilaille, joilla oli sirppisoluanemia ja transfuusiohemosideroosi. Kaikkiaan 63 potilasta sai deferoksamiinia subkutaanisesti aloitusannoksilla 20–60 mg/kg 5 vuorokauden ajan viikossa. Tutkimuksen päättyessä maksan rautapitoisuuden (LIC) keskimääräinen muutos oli -0,7 mg Fe/g kuivapainoa.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Kun rotille, koirille ja kissoille annettiin nahan alle suuria annoksia DFO:ta useiden viikkojen ajan, aiheutui siitä mykiön samentumista ja kataraktaa.

DFO:lla ei havaittu genotoksisia/mutageenisia vaikutuksia *in vitro* -määrittelyissä (Amesin testi) eikä *in vivo* -määrittelyissä (mikrotumaketesti rotilla). Pitkäaikaisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

DFO ei ollut teratogeeninen rotilla ja hiirillä. Kanin sikiöissä, jotka olivat kohdussa altistuneet vain äidille toksisille annoksille, havaittiin aksiaalisen luuston luissa joitakin poikkeavuuksia. Vaikka tämän

tutkimuksen tulokset ovat alustavia, DFO:n kaneilla aiheuttamaa teratogeenisyyttä ei voida sulkea pois käytetyissä koeolosuhteissa (ks. kohta 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys).

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Ei sisällä apuaineita.

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

- Heparini-injektioneste
- Fysiologista keittosuolaliuosta (0,9 %) ei tule käyttää kuiva-aineen liottimena, mutta sitä voidaan käyttää jatkolaimentamiseen, kun Desferal-injektiokuiva-aine on ensin liotettu injektionesteisiin käytettävään veteen.

### 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

### 6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Injektiopullo on kertakäyttöinen, ja se tulisi käyttää välittömästi laimentamisen jälkeen (hoidon aloitus kolmen tunnin sisällä). Kun tuotteen käyttövalmiiksi saattaminen on tehty validoiduissa aseptisissä olosuhteissa, tuotetta voidaan säilyttää enintään 12 tuntia huoneenlämmössä (15-25 °C) ennen annostelua.

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Väritön 7,5 ml lasinen injektio- pullo, jossa on kumisulkija, 10 x 500 mg.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraalisesti lääke tulee antaa 95 mg/ml vesiliuoksena. Poikkeuksena on intramuskulaarinen injektio, jolloin suuremman pitoisuuden käyttäminen voi olla tarpeen. Ohjeet injektio-kuiva-aineen sekoittamiseksi subkutaanista ja laskimoon antoa varten on annettu taulukossa 2 ja intramuskulaarista antoa varten taulukossa 3. Kun oikea määrä injektioihin käytettävää vettä on ruiskutettu Desferal injektio/infuusiokuiva-ainetta sisältävään injektio- pulloon, pulloa ravistetaan hyvin. Vain kirkkaita ja värittömiä tai hieman kellertäviä liuoksia tulee käyttää (ks. kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet).

#### Taulukko 2 Subkutaanisen ja laskimoon annon valmistelu

SEKOITA DESFERAL KÄYTTÖVALMIIKSI STERIILIIN INJEKTIOIHIN KÄYTETTÄVÄÄN VETEEN			
Injektio- pullon koko	Käyttövalmiiksi saattamiseen tarvittava määrä steriiliä injektioihin käytettävää vettä	Lääkkeen kokonaispitoisuus käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen	Lopullinen pitoisuus ml:aa kohti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

SEKOITA DESFERAL KÄYTTÖVALMIIKSI STERIILIIN INJEKTIOIHIN KÄYTETTÄVÄÄN VETEEN			
2 g	20 ml	2 g/21,1 ml	95 mg/ml

### Taulukko 3 Intramuskulaarisen annon valmistelu

SEKOITA DESFERAL KÄYTTÖVALMIIKSI STERIILIIN INJEKTIOIHIN KÄYTETTÄVÄÄN VETEEN			
Injektionpullon koko	Käyttövalmiiksi saattamiseen tarvittava määrä steriiliä injektioihin käytettävää vettä	Lääkkeen kokonaispitoisuus käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen	Lopullinen pitoisuus ml:aa kohti käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml
2 g	8 ml	2 g/9,4 ml	213 mg/ml

Käyttövalmiiksi saatettu 95 mg/ml Desferal-liuos voidaan edelleen laimentaa tavallisilla infuusionesteillä (Natriumkloridiliuos 9 mg/ml, glukosiliuos 50 mg/ml, Ringerin liuos, Ringer-laktaattiliuos ja peritoneaaldialyysinesteet kuten Dianeal 137 Glucose 22,7 mg/ml, Dianeal PD4 Glucose 22,7 mg/ml ja CAPD/DPCA 2 Glucose 15 mg/ml).

Desferal-infusiotestiin ja kroonisen alumiinin liikavarastoitumisen hoitoon 5,3 ml Desferal-liuosta 500 mg:n pullossa on sopiva annos (5 mg/kg) 100 kg:n painoiselle potilaalle. Potilaan painon mukaan otetaan sopiva annos Desferal-liuosta pullosta ja lisätään 150 ml:aan natriumkloridiliuosta 9 mg/ml.

Liutettu Desferal voidaan myös lisätä dialyysinesteeseen ja antaa intraperitoneaalisesti potilaille, jotka ovat CAPD:ssa ja CCPD:ssa.

Desferalin käyttö kroonisessa raudan liikavarastoitumisessa kannettavalla infuusiopumpulla:

1. Vedä ruiskuun injektioihin käytettävää vettä.
2. Puhdista Desferal-pullon kumisuljin desinfektioaineella ja ruiskuta ruiskun sisältö pulloon.
3. Ravista pulloa huolellisesti, jotta kuiva-aine liukenee.
4. Vedä näin saatu liuos ruiskuun.
5. Kiinnitä jatkoletku ruiskuun, yhdistä jatkoletku siipineulaan ja täytä letkun tyhjä tila ruiskussa olevalla liuksella.
6. Aseta ruisku infuusiopumppuun.
7. Infuusiota varten voit pistää siipineulan vatsan, käsivarren, säären yläosan tai reiden ihon alle.

On tärkeää puhdistaa iho ensin hyvin perusteellisesti desinfektioaineella. Kiinnitä neula sen jälkeen lujasti siivekkeisiin vapaalla kädelläsi muodostamaasi ihopoimuun. Neulan kärjen tulee liikkua vapaasti, kun neulaa heilutetaan. Jos se ei liiku vapaasti, neulan kärki saattaa olla liian lähellä ihoa. Koeta uudelleen uutta paikkaa puhdistettuasi sen ensin desinfektioaineella.

8. Kiinnitä sitten neula ja pane teippi päälle.
9. Potilaat kantavat pumppua tavallisesti vyöhön tai olkapäälle kiinnitettävässä kotelossa. Monet potilaat pitävät yökäyttöä miellyttävänä.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Novartis Finland Oy, Metsänneidonkuja 10, FI-02130 Espoo

**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

5098

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.12.1967 / 20.08.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.01.2022

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

DESFERAL 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 500 mg deferoxaminmesilat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

*Läkemedlets utseende:* Vitt eller gulaktigt pulver; den färdigberedda lösningen är klar, färglös eller något gulaktig.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

##### Terapeutisk användning

Behandling av kroniskt ökad järnupplagring i monoterapi, t.ex.

- transfusionshemosideros i samband med thalassaemia major, sideroblastisk anemi, autoimmun hemolytisk anemi och andra typer av kroniska anemier
- idiopatisk (primär) hemokromatos hos patienter för vilka flebotomi inte kan genomföras på grund av andra samtidiga sjukdomar (t.ex. svår anemi, hjärtsjukdom, hypoproteinemi)
- ökad järnupplagring vid porfyria cutanea hos patienter som inte tolererar flebotomi

Behandling av akut järnförgiftning.

Behandling av kroniskt ökad aluminiumupplagring hos patienter med terminal njursvikt (i långvarig dialys) och med

- skelettsjukdom orsakad av aluminium
- dialysencefalopati eller
- anemi på grund av aluminium

##### Diagnostisk användning

Diagnostisering av ökad järn- eller aluminiumupplagring.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling av kroniskt ökad järnupplagring



Det huvudsakliga syftet med kelatbehandling vid ökad järnupplagring är att bibehålla järnbalansen hos välkontrollerade patienter och att förebygga hemosideros. Hos patienter med järnöverskott är syftet att uppnå negativ järnbalans för att reducera de ökade järnlagren och för att förebygga järnets toxiska effekter.

#### *Barn och vuxna:*

Behandlingen med Desferal påbörjas efter de första 10–20 blodtransfusionerna eller när klinisk övervakning visar att det finns för mycket järn i kroppen (t.ex. serumferritin  $\geq 1\ 000$  mikrog/l). Tillväxthämning kan bero på ökad järnupplagring eller höga doser av Desferal. Om kelatbehandlingen påbörjas hos barn under 3 år ska tillväxten följas noggrant och dygnsdosen får inte överstiga 40 mg/kg (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Dosen och administreringssättet kan fastställas individuellt och justeras under behandlingen beroende på hur omfattande patientens järnupplagring är. Lägsta effektiva dos ska användas. För att bedöma svaret på kelatbehandlingen kan järnutsöndringen i urinen under 24 timmar övervakas i början dagligen och svaret på ökad dos av Desferal fastställas. När den lämpliga dosen har fastställts kan järnutsöndringen i urinen bestämmas med några veckors intervall. För att hålla det terapeutiska indexet under 0,025 (genomsnittlig dygnsdos av Desferal dividerad med serumferritinkoncentration (mikrog/l) under 0,025) kan den genomsnittliga dygnsdosen alternativt bestämmas utifrån ferritinkoncentrationen. Det terapeutiska indexet är ett värdefullt verktyg för att skydda patienten mot överkelering, men detta ersätter inte en noggrann klinisk övervakning.

Den genomsnittliga dygnsdosen av Desferal är vanligen 20–60 mg/kg. Dosen av Desferal för patienter med en serumferritinkoncentration på mindre än 2 000 mikrog/l är cirka 25 mg/kg/dygn. Dosen för patienter med en serumferritinkoncentration på 2 000–3 000 mikrog/l är vanligen 35 mg/kg/dygn. Patienter med en högre serumferritinkoncentration kan behöva upp till 55 mg/kg/dygn. Den genomsnittliga dygnsdosen får inte kontinuerligt överstiga 50 mg/kg/dygn, om det inte är fråga om en mycket intensiv kelatbehandling för patienter som avslutat sin tillväxt.

Om ferritinkoncentrationen sjunker under 1 000 mikrog/ml ökar risken för toxiska effekter av Desferal. Dessa patienter ska övervakas särskilt noggrant och en minskning av den totala dosen per vecka ska övervägas. De angivna doserna är genomsnittliga dygnsdoser. Eftersom de flesta patienter använder Desferal mer sällan än sju dagar i veckan avviker den verkliga dosen per infusion vanligen från den genomsnittliga dygnsdosen, t.ex. om den genomsnittliga dosen är 40 mg/kg/dygn och patienten använder pumpen fem nätter per vecka innehåller varje infusion 56 mg/kg.

Regelbunden kelatbehandling med Desferal har påvisats förlänga den förväntade livslängden hos patienter med talassemi.

#### Äldre

Ett tillräckligt antal patienter i åldern 65 år eller äldre deltog inte i kliniska studier med Desferal för att kunna fastställa om deras svar skiljer sig från yngre patienter. På grund av den högre förekomsten av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion, samtida sjukdomar och annan läkemedelsbehandling hos äldre patienter ska dosen för denna patientgrupp väljas med försiktighet, vanligtvis med start i nedre delen av doseringsintervallet (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och 4.8 Biverkningar).

#### Nedsatt leverfunktion

Inga studier på patienter med nedsatt leverfunktion har utförts.

#### Långsam subkutan infusion

Långsam **subkutan infusion** under 8–12 timmar via en lätt, bärbar infusionspump, anses vara en effektiv behandlingsform, som särskilt passar öppenvårdspatienter. Behandlingen kan även ges under

en 24-timmars period. Desferal administreras via infusionspump vanligen 5–7 gånger per vecka. Desferal ska inte administreras som subkutan bolusinjektion.

#### Intravenös infusion vid samtidig blodtransfusion

Venös infusion kan användas för patienter som t.ex. tål dåligt och/eller inte alls subkutan infusion genom att använda en venkanyl under blodtransfusionen. Desferallösningen får inte införas direkt in i transfusionspåsen men kan tillföras via en Y-koppling nära venkanylen. Patientens pump används för att administrera Desferal på normalt sätt. På grund av den begränsade mängden läkemedel som kan administreras via intravenös infusion vid samtidig blodtransfusion är de kliniska fördelarna med denna typ av administrering begränsad. Patienter och sköterskor ska varnas för att påskynda infusionen, eftersom en intravenös bolusdos av Desferal kan leda till cirkulationskollaps (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

#### Kontinuerlig intravenös infusion

Venös infusionsutrustning kan användas vid kraftig kelatbehandling. Kontinuerlig venös infusion är indicerad för patienter som inte kan ges kontinuerlig subkutan infusion och patienter med hjärtfunktionsstörningar på grund av ökad järnupplagring. Dosen av Desferal anpassas efter patientens järnupplagring. Järnutsöndringen i urin under 24 timmar ska bestämmas regelbundet när kraftig kelatbehandling är nödvändig och dosen ska anpassas i enlighet med detta. Försiktighet ska iakttas vid spolning av infusionsslangen för att undvika en plötslig infusion av eventuellt kvarvarande mängd Desferal i det döda utrymmet, eftersom detta kan orsaka cirkulationskollaps (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

#### Intramuskulär injektion

Intramuskulär injektion ska endast ges när subkutan infusion inte är möjlig, eftersom subkutan infusion är effektivare.

Oavsett administreringsätt är den individuella underhållsdosen beroende av patientens utsöndringsmängd av järn.

#### Samtidig användning av vitamin C

Hos patienter med ökad järnupplagring utvecklas ofta brist på vitamin C, vilket antagligen beror på järnets oxiderande effekt. Upp till 200 mg vitamin C kan ges som tillägg till kelatbehandling fördelat i flera doser per dag. Behandlingen med vitamin C påbörjas en månad efter att regelbunden behandling med Desferal påbörjats (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet). Vitamin C ökar järnets förmåga till kelatbildning. Vanligen räcker 50 mg för barn under 10 år och 100 mg för äldre barn. Högre doser vitamin C medför inte någon ytterligare utsöndring av järnkomplexet.

#### Behandling av akut järnförgiftning

Desferal kan användas som adjuvant behandling av akut järnförgiftning som tillägg till vanliga behandlingar.

Behandling med Desferal är indicerad i följande situationer:

- samtliga symtomatiska patienter som visar mer än lindriga och övergående symtom (t.ex. visat mer än någon enstaka episod av illamående eller någon lös avföring)
- patienter med letargi, signifikanta buksmärtor, hypovolemi, eller acidosis
- patienter med multipla röntgenologiska fynd vid radiologisk undersökning av bukområdet (huvuddelen av dessa individer utvecklar symtomatisk järnförgiftning)

- alla symtomatiska patienter med serumkoncentration av järn högre än 53,7–62,7 mikromol/l (300–350 mikrog/dl) oberoende av järnbindande kapacitet (TIBC). Det har även föreslagits att konservativ behandling utan Desferal bör övervägas när patienten inte har symtom och serumkoncentration av järn är 53,7–89,6 mikromol/l (300–500 mikrog/dl) samt när patientens kräkningar inte innehåller blod eller slutar av sig själv eller när patienten inte har andra symtom än diarré.

Det rekommenderade administrerings sättet är kontinuerlig intravenös infusion. Den rekommenderade infusionshastigheten är 15 mg/kg/timme. Infusionshastigheten ska minskas så snart situationen tillåter detta, vanligen efter 4–6 timmar. Den totala intravenösa dosen ska inte överstiga 80 mg/kg under en enda 24-timmars period.

#### *Avslutande av behandling med Desferal*

Kelatbehandlingen ska fortsättas tills samtliga följande kriterier uppfylls:

- patienten får inte ha symtom på systemisk järnförgiftning (t.ex. acidosis eller förvärrad levertoxicitet)
- i optimalt fall normal eller låg korrigerad serumkoncentration av järn (mindre än 100 mikrog/dl). Eftersom serumkoncentration av järn inte exakt kan fastställas med laboratoriemetoder i närvaro av Desferal, kan behandlingen med Desferal avbrytas när alla andra kriterier uppfylls och om serumkoncentration av järn inte är förhöjd.
- om patienten före behandlingen visat multipla röntgenologiska fynd i röntgenbilder av bukområdet ska en ny röntgenbild tas för att säkerställa att dessa fynd har försvunnit innan behandlingen med Desferal kan avbrytas, eftersom dessa förändringar är markörer för fortsatt järnabsorption
- om patienten i början av behandlingen med Desferal utvecklar röd urin, är det rimligt att urinens färg normaliseras innan behandlingen med Desferal avslutas (normalisering av urinens färg utgör inte skäl nog för att avsluta behandlingen med Desferal).

Effekten av behandlingen är beroende av tillräcklig urinutsöndring för att ferrioxamin bundet till järn ska elimineras från kroppen. Om oliguri eller anuri utvecklas, kan peritonealdialys, hemodialys eller hemofiltration behövas.

#### Behandling av kroniskt ökad aluminiumupplagring hos patienter med terminal njursvikt

Desferals järn- och aluminiumkomplex är dialyserbara. Hos patienter med nedsatt njurfunktion ökas elimineringen av dessa med dialys.

Patienter med symtom som beror på ökad aluminiumupplagring eller funktionsstörningar i organen, bör få Desferal. Behandling med Desferal ska även övervägas hos asymtomatiska patienter om serumaluminiumkoncentrationen regelbundet överskrider 2 220 nmol/l (60 mikrog/l) och om Desferal-infusionstestet (se nedan) visar positivt resultat, särskilt om benbiopsiresultaten tyder på bensjukdom förknippad med aluminium.

Desferal ges en gång i veckan vid en dos på 5 mg/kg (se avsnitt 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering). Till patienter vars serumaluminiumkoncentration efter DFO-testet ligger under 11,1 mikromol/l (300 ng/ml) ges Desferal som långsam iv-infusion under de sista 60 minuterna under dialysen. Om serumaluminiumkoncentrationen efter DFO-testet överstiger 300 ng/ml ges Desferal som en långsam veninfusion 5 timmar före dialysen.

Under de första 3 månaderna efter avslutad behandling med Desferal och efterföljande 4 veckors uppehåll med behandlingen ska ett Desferal-infusionstest utföras. Fortsatt behandling med Desferal rekommenderas inte om resultaten av Desferal-infusionstest som utförs med en månads mellanrum

visar att serumaluminiumkoncentrationerna ligger mindre än 1,85 mikromol/l (50 mikrog/l) ovanför basvärdena.

Till patienter i kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD) eller kontinuerlig cyklisk peritonealdialys (CCPD) ges Desferal en gång i veckan vid en dos på 5 mg/kg före dagens sista byte. För dessa patienter rekommenderas intraperitoneal administrering, men Desferal kan också ges intramuskulärt, som långsam veninfusion eller subkutant.

### Desferal-test

Testet baseras på principen att Desferal hos friska individer inte ökar järn- eller aluminiumutsöndringen över en viss nivå.

#### 1. Desferal-test vid ökad järnupplagring hos patienter med normal njurfunktion

500 mg Desferal ges intramuskulärt. Urinen samlas därefter under 6 timmar och dess järnkonzentration bestäms. Om järn utsöndras 1–1,5 mg (18–27 mikromol) under en 6 timmars period tyder detta på ökad järnupplagring; nivåer som överstiger 1,5 mg (27 mikromol) kan anses vara patologiskt förhöjda. Testet ger tillförlitliga resultat endast om njurfunktionen är normal.

#### 2. Desferal-infusionstest vid ökad aluminiumupplagring hos patienter med terminal njursvikt

Desferal-infusionstest rekommenderas för patienter vars serumaluminiumkoncentrationer överstiger 60 mikrog/l och vars serumferritinkoncentrationer överstiger 100 mikrog/l.

Strax före hemodialys ska ett blodprov tas för att bestämma den initiala serumaluminiumkoncentrationen.

Under de sista 60 minuterna av hemodialysen ska en dos på 5 mg/kg ges som en långsam infusion i venen (se avsnitt 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering).

I början av följande hemodialys (dvs. 44 timmar efter den ovannämnda Desferal-infusionen) ska ett annat blodprov tas för att bestämma serumaluminiumkoncentrationen på nytt.

Desferal-testet är positivt om serumaluminiumkoncentrationen har ökat mer än 150 mikrog/l från startnivån. Ett negativt resultat utesluter dock inte helt diagnosen på ökad aluminiumupplagring.

### **4.3 Kontraindikationer**

Känd överkänslighet mot den aktiva substansen, utom i de fall där framgångsrik desensibilisering möjliggör behandling.

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Varningar

##### Snabb intravenös infusion

Snabb intravenös infusion kan förorsaka hypotension och chock (till exempel flush, takykardi, cirkulationskollaps och urtikaria).

##### Syn- och hörselnedsättning

Höga doser av Desferal kan medföra syn- och hörselstörningar (se avsnitt 4.8 Biverkningar), särskilt hos patienter med låga ferritinnivåer i plasma. Patienter med njursvikt som genomgår kronisk dialys och har låga ferritinnivåer löper en särskild risk för biverkningar, och synstörningar har rapporterats efter enstaka singeldoser av Desferal. Biverkningsrisken kan begränsas om lägre doser sätts in. Om

syn- eller hörselstörningar utvecklas, ska administreringen av Desferal avbrytas omedelbart. Förändringar orsakade av Desferal är vanligen reversibla om de uppmärksammas på ett tidigt stadium. Behandlingen med Desferal kan återupptas senare med en lägre dos och skärpt övervakning av patientens audiovisuella funktioner.

Syn- och hörselkontroller genomförda av specialistläkare rekommenderas innan behandling med Desferal inleds och därefter regelbundet (var tredje månad), särskilt om patientens ferritinnivåer är låga. Genom att hålla förhållandet mellan den genomsnittliga dygnsdosen (mg/kg) av Desferal och serumferritin under 0,025 reduceras risken för audiometriska avvikelser hos patienter med talassemi.

#### Nedsatt njurfunktion

Ungefär hälften av metallkomplexen utsöndras via njurarna hos patienter med ökad järnupplagring men med normal njurfunktion. Därför ska försiktighet iaktas hos patienter med kraftigt nedsatt njurfunktion. Järn- och aluminiumkomplexen av deferoxamin är dialyserbara, och därför ökar dialysen elimineringen av dessa hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Enskilda fall av akut njursvikt har rapporterats (se även avsnitt 4.8 Biverkningar). Övervakning av förändringar i njurfunktion (t.ex. förhöjt serumkreatinin) ska övervägas.

#### Pediatrisk population: tillväxthämning

Patienter som behandlas med höga doser av Desferal vid samtidigt låga serumkoncentrationer av ferritin och barn som inleder behandlingen när de är under tre år anses löpa risk för tillväxthämning (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringssätt/Behandling vid kroniskt ökad järnupplagring).

Tillväxthämning relaterad till höga doser av Desferal ska skiljas från tillväxthämning orsakad av ökad järnupplagring. Tillväxthämning orsakad av Desferal är sällsynt vid lägre doser än 40 mg/kg.

Uppträder tillväxthämning vid högre doser kan dosreduktion medföra att tillväxthastigheten normaliseras, men tidigare förväntad längd i vuxen ålder uppnås inte.

Barn och ungdomar som behandlas med Desferal ska kontrolleras var tredje månad med avseende på vikt och tillväxt.

#### Akut andningssviktsyndrom

Förekomst av akut andningssviktsyndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS) har beskrivits vid behandling av akut järnförgiftning samt talassemi efter särskilt höga intravenösa doser av Desferal. Den rekommenderade dygnsdosen ska därför inte överskridas.

#### Infektioner

Desferal har rapporterats öka känsligheten för infektioner hos patienter med ökad järnupplagring, bland annat för *Yersinia enterocolitica* och *Yersinia pseudotuberculosis*. Utvecklar patienten feber samt akut enterit/enterokolit, diffusa buksmärter eller faryngit under behandlingen med Desferal, ska behandlingen utsättas tills vidare, bakteriologiska prover genomföras och lämplig antimikrobiell behandling omedelbart insättas. När infektionen har bemästrats, kan Desferalbehandlingen återupptas.

Sällsynta fall av mukormykos har rapporterats hos patienter som behandlats med Desferal på grund av ökad aluminium- och/eller järnupplagring, vissa med fatal utgång. Uppstår misstänkta symtom ska behandlingen med Desferal avbrytas, mykologiska provtagningar genomföras och adekvat behandling insättas omgående. Mukormykos kan också förekomma hos patienter som inte får Desferal. Detta tyder på att andra faktorer, såsom dialys, diabetes mellitus, störningar i syrabalansen, hematologiska maligniteter, immunosuppressiva läkemedel eller nedsatt immunsystem kan påverka utvecklingen av infektionen.

#### Nedsatt hjärtfunktion vid höga C-vitaminsdosor

Hos patienter med svår kroniskt ökad järnupplagring har nedsatt hjärtfunktion rapporterats i samband med samtidig användning av Desferal och höga C-vitaminsdoser (> 500 mg dagligen). Hjärtfunktionsstörningen var reversibel när administreringen av C-vitamin avbröts. Följande försiktighetsåtgärder ska iaktas vid samtidig användning av Desferal och C-vitamin:

- C-vitamin ska inte ges till patienter med nedsatt hjärtfunktion
- C-vitamin ska sättas in först en månad efter att regelbunden behandling med Desferal har satts in
- C-vitamin ska endast ges om patienten får regelbunden behandling med Desferal, helst genast efter insättning av pump
- C-vitaminsdosen får inte överskrida 200 mg per dygn och dosen ska delas upp på flera tillfällen under dygnet
- Hjärtfunktionen bör övervakas under kombinerad behandling

#### Behandling av kroniskt ökad aluminiumupplagring

Hos patienter med encefalopati orsakad av aluminium kan höga doser av Desferal förvärra neurologiska funktionsstörningar (krampanfall), vilket kan bero på plötslig ökning av cirkulerande aluminium (se avsnitt 4.8 Biverkningar). Desferal kan främja utvecklingen av dialysdemens. Föregående behandling med klonazepam har rapporterats förebygga denna förvärring av neurologiska symtom. Behandling av ökad aluminiumupplagring kan också orsaka hypokalcemi och förvärrad hyperparatyroidism.

#### Missfärgning av urinen

Utsöndringen av järnkomplexet kan förorsaka en rödbrun missfärgning av urinen.

#### Försiktighetsåtgärder vid administrering av läkemedlet

Desferal ska inte administreras i högre doser än vad som rekommenderats. Vid subkutan administrering får läkemedlet inte ges i högre koncentrationer än 95 mg/ml, eftersom det ökar risken för lokala reaktioner (se avsnitt 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering). När intramuskulär injektion är det enda möjliga administrations sättet kan högre koncentrationer behövas för att ge injektionen (se avsnitt 6.2 Inkompatibiliteter).

Den färdigberedda 95 mg/ml lösningen är klar och färglös eller något gulaktig. Enbart klara lösningar får användas. Mörkfärgade och grumliga lösningar ska kasseras. Noggrannhet ska iaktas vid injektionsteknik.

Vid subkutan infusion få nålen inte sättas för nära läder huden.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Samtidig behandling med Desferal och proklorperazin som är ett derivat av fentiazin kan leda till tillfällig medvetandeförlust.

Hos patienter med allvarlig, kroniskt ökad järnupplagring som samtidigt behandlas med Desferal och höga doser av C-vitamin (> 500 mg dagligen) har nedsatt hjärtfunktion observerats (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet) vilken var reversibel då C-vitamin utsattes.

Gallium-67-gammascintigrafi kan påverkas på grund av den snabba utsöndringen av Desferal-bundet gallium-67 i urinen. Behandling med Desferal bör därför avbrytas 48 timmar före scintigrafien.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Fertila kvinnor

Fördelar av behandlingen för modern jämfört med risker för barnet ska övervägas från fall till fall.

### Graviditet

Det finns begränsad mängd data från användning av deferoxamin i gravida kvinnor. Djurstudier (kaniner) har visat reproduktionstoxikologiska effekter/teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Risken för fostret/modern är okänd.

Deferoxamin bör endast användas under graviditet om fördelarna av behandlingen överväger den potentiella risken för fostret.

### Amning

Det är okänt om desferoxamin utsöndras i bröstmjolk. Då många läkemedel utsöndras i bröstmjolk och på grund av den potentiella risken för allvarliga biverkningar hos det ammade nyfödda barnet/spädbarnet måste ett beslut fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandling med läkemedlet efter att man tagit hänsyn till fördelen med behandling för modern.

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Patienter med yrsel eller andra störningar i centrala nervsystemet eller nedsatt syn eller hörsel ska undvika att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

## 4.8 Biverkningar

*Biverkningarna anges efter organsystem och frekvens (Tabell 1): mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), inklusive enskilda rapporter: ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).*

Vissa symtom som rapporterats som biverkningar kan vara tecken på den bakomliggande sjukdomen (ökad järn- och/eller aluminiumupplagring).

### Tabell 1

#### Infektioner

Sällsynta:	Mukormykos (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet)
Mycket sällsynta:	Gastroenterit <i>Yersinia</i> (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet)

#### Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynta: Hematologiska störningar (inklusive trombocytopeni och leukopeni)

#### Immunsystemet

Mycket sällsynta: Anafylaktisk chock, anafylaktisk reaktion, angioneurotiskt ödem

#### Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk

Mycket sällsynta: Neurologiska störningar, inklusive yrsel, utbrott eller förvärring av aluminiumrelaterad dialysencefalopati, perifer neuropati, parestesi (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet)

Ingen känd frekvens: Krampanfall (se särskilda anmärkningar nedan)

#### Ögon

Sällsynta: Synförlust, skotom, retinadegeneration, optikusneurit, katarakt (linsgrumling), nedsatt synskärpa, dimsyn, nattblindhet,

synfältsdefekt, nedsatt färgseende (dyskromatopsi), korneal grumling (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

### **Öron och balansorgan**

Mindre vanliga: Neurosensorisk dövhet, tinnitus (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och särskilda anmärkningar nedan)

### **Blodkärl**

Sällsynta: Hypotension, takykardi och chock om försiktighetsåtgärder vid användning inte följs (se avsnitt 4.2 Dosering och administreringsätt samt 4.4 Varningar och försiktighet)

### **Andningsvägar, bröstorg och mediastinum**

Mindre vanliga: Astma

Mycket sällsynta: Akut andningssvårighet, lunginfiltrat (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet)

### **Magtarmkanalen**

Vanliga: Illamående

Mindre vanliga: Kräkningar, buksmärta

Mycket sällsynta: Diarré

### **Hud och subkutan vävnad**

Vanliga: Urtikaria

Mycket sällsynta: Generaliserat hudutslag

### **Muskuloskeletala systemet och bindväv**

Mycket vanliga: Artralgi, myalgi

Vanliga: Hämmad tillväxt och skelettstörningar (t.ex. metafysdysplasi) vid höga doser och hos yngre barn (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och särskilda anmärkningar nedan)

Ingen känd frekvens: Muskelspasmer

### **Njurar och urinvägar**

Ingen känd frekvens: Akut njursvikt, störningar i njurtubuli, ökat kreatinin (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet och 4.9 Överdoserings)

### **Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället**

Mycket vanliga: Reaktion vid injektionsstället, inklusive smärta, svullnad, infiltration, erytem, klåda, skorpa (se särskilda anmärkningar nedan)

Vanliga: Pyrexia

Mindre vanliga: Reaktion vid injektionsstället, inklusive blåsor, ödem och sveda (se särskilda anmärkningar nedan)

### Särskilda anmärkningar

Neurosensorisk dövhet och tinnitus är mindre vanliga vid rekommenderad dos och om dosen minskas när ferritinkoncentrationerna minskar (relationstalet, som beräknas genom att dividera den genomsnittliga dygnsdosen av Desferal med serumferritinkoncentrationen, bör vara under 0,025) (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Olika störningar i ögonen är sällsynta, förutom vid höga doser (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Hämmad tillväxt och skelettstörningar (t.ex. metafysdysplasi) är vanliga hos patienter som får kelatbehandling vid doser högre än 60 mg/kg. Detta gäller särskilt patienter hos vilka keleringen av järn har påbörjats under de första tre levnadsåren. Risken är betydligt mindre vid doser lägre än 40 mg/kg.

Smärta, svullnad, infiltration, erytem, klåda och skorpbildning vid injektionsstället är mycket vanliga, medan blåsor, lokalt ödem och sveda är ganska vanliga. Lokala symtom kan förknippas med systemiska reaktioner, såsom led- och muskelsmärta (mycket vanliga), huvudvärk (vanliga), urtikaria (vanliga), illamående (vanliga), pyrexia (vanliga), kräkningar (mindre vanliga), buksmärta (mindre vanliga) eller astma (mindre vanliga).



Utsöndringen av järnkomplexet kan förorsaka en rödbrun missfärgning av urinen.

Krampanfall har rapporterats främst hos dialyspatienter med ökad aluminiumupplagring (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

Hos patienter som behandlats med Desferal har sällsynta fall av förhöjda transaminasvärden rapporterats, även om ett orsakssamband med läkemedlet inte har fastställts.

#### Behandling av kroniskt ökad aluminiumupplagring

Kelatbehandling av ökad aluminiumupplagring med Desferal kan orsaka hypokalcemi och förvärrad hyperparatyroidism (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

### Symtom och fynd

Oavsiktlig överdosering eller oavsiktlig administrering av intravenös bolusdos/snabb intravenös infusion kan leda till hypotension, takykardi och störningar i magtarmkanalen. Dessutom har akut, men övergående synförlust, afasi, agitation, huvudvärk, illamående, bradykardi samt akut njursvikt rapporterats (se avsnitt 4.8 Biverkningar).

Akut andningssviktsyndrom (acute respiratory distress syndrome, ARDS) har rapporterats vid behandling med mycket höga intravenösa doser av Desferal hos patienter med akut järnförgiftning samt hos patienter med talassemi (se även avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

### Behandling

Det finns ingen specifik antidot. Desferal ska sättas ut och symptomatisk behandling påbörjas.

Desferal är dialyserbart.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid järnförgiftning, ATC-kod: V03AC01.

### Verkningsmekanism

Deferoxamin (DFO) bildar komplexföreningar främst med järn i ferriform och trevärd aluminiumjon: komplexbildningskonstanterna är 1031 och 1025. DFO:s affinitet till tvåvärda joner såsom Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup> är väsentligt mindre (komplexbildningskonstant 1014 eller mindre). Keleringen sker i molförhållande 1:1, så 1 g DFO kan i teorin binda 85 mg järn i ferriform eller 41 mg Al<sup>3+</sup>.

På grund av sina kelerande egenskaper kan DFO binda fritt järn antingen i plasma eller i celler och på så sätt bilda ett ferrioxaminkomplex (FO). FO som utsöndrats i urinen härstammar till största delen från järn i plasma, medan järn som utsöndrats i avföring till största delen härstammar från intrahepatisk järnkatering. Järn kan också kelateras från ferritin och hemosiderin, men det är relativt långsamt vid kliniskt signifikanta koncentrationer av DFO. DFO avlägsnar dock inte järn från transferrin eller hemoglobin eller andra ämnen som innehåller hem.

DFO kan också mobilisera och kelatera aluminium, och då bildas ett aluminiumoxamin (AlO)-komplex.

### Farmakodynamiska effekter

Eftersom järn- och aluminiumkomplexen utsöndras fullständigt, främjar DFO utsöndringen av järn och aluminium i urin och avföring och minskar således patologiska ansamlingar av järn eller aluminium i organen.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

DFO absorberas snabbt efter intramuskulär bolusinjektion eller långsam subkutan administrering, men endast svagt från magtarmkanalen om slemhinnan är oskadad. Den absoluta biotillgängligheten av en oral 1 g DFO-dos är mindre än 2 %.

Vid peritonealdialys absorberas DFO om det ges i dialysvätska.

### Distribution

Hos friska frivilliga mättes en maximal plasmakoncentration av 15,5 mikromol/l (8,7 mikrog/ml) 30 minuter efter en 10 mg/kg intramuskulär dos av DFO. En timme efter injektionen var den maximala koncentrationen av FO 3,7 mikromol/l (2,3 mikrog/ml). Hos friska frivilliga gav intravenös dos av 2 g DFO (cirka 29 mg/kg) en genomsnittlig steady state-koncentration på 30,5 mikromol/l under två timmar. Distributionen av DFO är mycket snabb då den genomsnittliga halveringstiden är 0,4 timmar. Mindre än 10 % av DFO binds till serumproteiner *in vitro*.

### Metabolism

Fyra metaboliter av DFO isolerades och identifierades i urinen hos sådana patienter som hade ökad järnupplagring. Följande metaboliska reaktioner konstaterades med DFO: transaminering och oxidation som resulterade i sur metabolit, betaoxidation som också resulterade i sur metabolit, dekarboxylering och N-hydroxylering som resulterade i neutrala metaboliter.

### Eliminering

Efter intramuskulär injektion är elimineringen av både DFO och FO tvåfasig hos friska frivilliga. Den skenbara distributionshalveringstiden av DFO är 1 timme och av FO 2,4 timmar. Den skenbara slutliga halveringstiden av båda är 6 timmar. Sex timmar efter injektionen återfinns 22 % av dosen i urinen som DFO och 1 % som FO.

### Egenskaper hos patienten

Hos patienter med hemokromatos mättes en maximal plasmakoncentration av DFO på 7,0 mikromol/l (3,9 mikrog/ml) och en maximal plasmakoncentration av FO på 15,7 mikromol/l (9,6 mikrog/ml) en timme efter en 10 mg/kg intramuskulär injektion med DFO. Hos dessa patienter var halveringstiderna för eliminering 5,6 timmar för DFO och 4,6 timmar för FO. Sex timmar efter injektionen återfanns 17 % av dosen i urinen som DFO och 12 % som FO.

Hos patienter med talassemi uppnåddes en steady state-plasmakoncentration på 7,4 mikromol/l (4,1 mikrog/ml) efter en kontinuerlig intravenös infusion vid en DFO-dos på 50 mg/kg/24 h. Elimineringen av DFO från plasma var tvåfasig när den genomsnittliga halveringstiden för distribution var 0,28 timmar och den skenbara slutliga halveringstiden var 3,0 timmar. Total plasmaclearance var 0,5 l/h/kg och den beräknade distributionsvolymen vid steady state 1,35 l/kg.

Hos patienter som var i dialys på grund av nedsatt njurfunktion och som fick 40 mg/kg DFO som intravenös infusion inom en timme var plasmakoncentrationen efter infusionen 152 mikromol/l (85,2 mikrog/ml) när infusionen gavs mellan dialystillfällena. Plasmakoncentrationerna av DFO var 13–27 % mindre när infusionen gavs under dialysen. Koncentrationerna av FO var i alla fall cirka 7,0 mikromol/l (4,3 mikrog/ml) och av A1O 2–3 mikromol/l (1,2–1,8 mikrog/ml). Efter avbruten infusion minskade plasmakoncentrationerna av DFO snabbt och halveringstiden var 20 minuter. En mindre del av dosen eliminerades med en längre halveringstid på 14 timmar. Plasmakoncentrationerna av A1O ökade 48 timmar efter infusionen till cirka 7 mikromol/l (4 mikrog/ml). Efter dialysen minskade plasmakoncentrationerna av A1O till 2,2 mikromol/l (1,3 mikrog/ml).

### Kliniska prövningar

Deferoxamin användes som jämförelseläkemedel i en ett år lång randomiserad klinisk studie som utvärderade användning av en annan järnkelator (deferasirox) hos patienter med betatalassemi och transfusionshemosideros. Totalt 290 patienter fick deferoxamin subkutant vid initiala doser på 20–60 mg/kg under 5 dagar per vecka. Studien visade att deferoxamin har en dosberoende effekt på ferritinkoncentrationer i serum, järnkoncentration i levern och utsöndringshastigheten av järn.

Deferoxamin användes som jämförelseläkemedel också i en annan ett år lång öppen, randomiserad studie som utvärderade användning av deferasirox hos patienter med sicklecellanemi och transfusionshemosideros. Totalt 63 patienter fick deferoxamin subkutant vid initiala doser på 20–60 mg/kg under 5 dagar per vecka. När studien avslutades var den genomsnittliga förändringen av järnkoncentrationen i levern (LIC) -0,7 mg Fe/g torrsvikt.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

När höga doser av DFO gavs till råttor, hund och katt under huden under flera veckor orsakade det linsgrumling och katarakt.

Inga gentoxiska/mutagena effekter av DFO observerades vid *in vitro*-bestämningar (Ames test) eller *in vivo*-bestämningar (mikrokärntest hos råttor). Inga långvariga karcinogenicitetsstudier har gjorts.

DFO var inte teratogent hos råttor eller mus. Hos kaninfoster som i livmodern hade exponerats för doser toxiska enbart för modern observerades vissa avvikelser i benen i axiella skelettet. Även om resultaten av denna studie är preliminära kan inte teratogenicitet orsakad av DFO hos kanin inte uteslutas i de använda testförhållandena (se avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet och amning).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Innehåller inga hjälpämnen.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

- Heparin-injektionsvätska

- Den fysiologiska koksaltlösningen (0,9 %) ska inte användas som spädningssvätska för pulvret, men den kan användas för fortsatt spädning, när Desferal pulver till injektionsvätska först har späts till vatten för injektionsvätskor.

### 6.3 Hållbarhet

3 år.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Injektionsflaskan är för engångsbruk, och den ska användas omedelbart efter spädning (behandlingen inleds inom tre timmar). När läkemedlet beretts i validerade aseptiska förhållanden kan det förvaras i högst 12 timmar i rumstemperatur (15–25 °C) före administrering.

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Färglös 7,5 ml injektionsflaska av glas med gummipropp, 10 x 500 mg

### 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Vid parenteral administrering ska läkemedlet ges som en 95 mg/ml vattenlösning, förutom vid intramuskulär injektion där en högre koncentration kan vara nödvändig. Anvisningar för spädning av pulver till injektionsvätska för subkutan och intravenös administrering anges i tabell 2 och för intramuskulär administrering i tabell 3. När korrekt mängd vatten för injektionsvätskor har sprutats i injektionsflaska med Desferal pulver till injektions/infusionsvätska ska flaskan skakas väl. Enbart klara och färglösa eller något gulaktiga lösningar ska användas (se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet).

**Tabell 2 Beredning för subkutan och intravenös administrering**

DESFERAL BEREDS I STERILT VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR			
Injektionsflaskans storlek	Mängd sterilt vatten för injektionsvätskor för beredning	Total koncentration av läkemedlet efter beredning	Slutlig koncentration per ml efter beredning
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml
2 g	20 ml	2 g/21,1 ml	95 mg/ml

**Tabell 3 Beredning för intramuskulär administrering**

DESFERAL BEREDS I STERILT VATTEN FÖR INJEKTIONSVÄTSKOR			
Injektionsflaskans storlek	Mängd sterilt vatten för injektionsvätskor för beredning	Total koncentration av läkemedlet efter beredning	Slutlig koncentration per ml efter beredning
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml
2 g	8 ml	2 g/9,4 ml	213 mg/ml

Den beredda 95 mg/ml Desferal-lösningen kan vidare spädas med vanliga infusionsvätskor (natriumkloridlösning 9 mg/ml, glukoslösning 50 mg/ml, Ringers lösning, Ringers-laktatlösning och

peritonealdialysvätskor såsom Dianeal 137 Glucose 22,7 mg/ml, Dianeal PD4 Glucose 22,7 mg/ml och CAPD/DPCA 2 Glucose 15 mg/ml).

För Desferal-infusionstest och behandling av kroniskt ökad aluminiumupplagring är 5,3 ml Desferal-lösning i 500 mg injektionsflaska en lämplig dos (5 mg/kg) för en patient som väger 100 kg. Enligt patientens vikt tas en lämplig dos av Desferal-lösning från injektionsflaskan och läggs till i 150 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml.

Den upplösta Desferal-lösningen kan också läggas till i dialysvätska och ges intraperitonealt till patienter i CAPD och CCPD.

Användning av Desferal vid kroniskt ökad järnupplagring med bärbar infusionspump:

1. Dra upp vatten för injektionsvätskor i sprutan.
2. Rengör gummiproppen på Desferal-injektionsflaskan med desinfektionsmedel och spruta innehållet i sprutan i injektionsflaskan.
3. Skaka injektionsflaskan ordentligt för att pulvret ska lösa sig.
4. Dra upp denna lösning i sprutan.
5. Anslut förlängningsslangen till sprutan, koppla förlängningsslangen till vingkanylen och fyll det tomma utrymmet i slangen med lösningen i sprutan.
6. Placera sprutan i infusionspumpen.
7. För infusionen kan du sätta in vingkanylen under huden i magen, armen, den övre delen av underbenet eller låret.

Det är viktigt att först rengöra huden noga med desinfektionsmedel. Fäst sedan kanylen stadigt i vingarna i hudvecket som du nypt ihop med din lediga hand. Kanylspetsen ska röra sig fritt när man svänger kanylen. Om den inte rör sig fritt kan kanylspetsen vara för nära huden. Försök på nytt på ett nytt ställe efter att du rengjort det med desinfektionsmedel.

8. Fäst sedan kanylen och sätt en tejp på den.
9. Patienterna håller vanligen pumpen i en behållare som fästs på ett bälte eller på axeln. Många patienter anser att nattanvändning är behagligt.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Finland Oy, Skogsjungfrugränden 10, FI-02130 Esbo

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5098

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

20.12.1967 / 20.08.2009

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

17.01.2022