

## PRODUKTRESUMÉ

### 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Desferal 500 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller: Deferoxaminmesilat 500 mg.

### 3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

### 4 KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

*Terapeutiska:* Kelatbehandling vid sekundär hemokromatos, till exempel transfusionsbetingad hemosideros i samband med thalassaemia major, sideroblastisk anemi, autoimmun hemolytisk anemi och andra typer av kroniska anemier. Akut järnförgiftning.

*Diagnostisk användning:* För diagnostisering av tillstånd med ökad järnupplagring

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

*Behandling vid kroniskt ökad järnupplagring*

Syftet med kelatterapi vid ökad järnupplagring är att bibehålla järnbalansen hos välkontrollerade patienter och att skydda patienten från utveckling av hemosideros. Hos patienter med järnöverskott är syftet att uppnå en negativ järnbalans för att reducera järnöverskottet samt att ge skydd mot järnets toxiska effekter.

*Barn och vuxna:* Insättandet av terapi med Desferal bör ske efter de initiala 10–20 blodtransfusionerna eller när klinisk övervakning visar att kroniskt ökad järnupplagring föreligger (t.ex. serumferritin >1000 ng/mL).

Tillväxthämning har påvisats vid järnförgiftning och vid excessiva doser av Desferal. Om kelatbildning påbörjas hos patienter under tre års ålder bör tillväxten följas noggrant och den genomsnittliga dygnsdosen bör inte överstiga 40 mg/kg.

Dosen och administreringsättet kan individualiseras beroende på hur omfattande patientens järnupplagring är. Minsta effektiva dos bör eftersträvas. För att bedöma svaret på kelatterapin och ökande av doser Desferal bör järnutsöndringen i urinen under 24 timmar initialt bestämmas dagligen. När den lämpliga dosen har uppnåtts kan utsöndringen i urinen värderas med några veckors intervall.

Den genomsnittliga dygnsdosen av Desferal ligger normalt mellan 20 och 60 mg/kg. Vanligen krävs ca 25 mg/kg/dygn för patienter med serumferritinkoncentrationer < 2000 ng/mL och ca 35 mg/kg/dygn för patienter med serumferritinkoncentrationer mellan 2000 och 3000 ng/mL. Patienter med högre ferritinkoncentrationer i serum kan behöva upp till 55 mg/kg/dygn. En dygnsdos motsvarande 50 mg/kg/dygn bör inte överskridas utom hos patienter som inte längre

har någon somatisk tillväxt och där mycket stark kelatbildning är påkallad. Om ferritinnivåerna faller under 1000 ng/mL ökar risken för toxiska effekter av Desferal. Det är därför viktigt att följa dessa patienter noggrant och överväga en sänkning av dosen.

*Äldre ( $\geq 65$  år):* Erfarenheten från kliniska studier där Desferal givits till patienter i åldern 65 år och äldre är begränsad. På grund av den högre förekomsten av nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion och samtidig sjukdom eller annan läkemedelsbehandling i denna patientgrupp bör dosen väljas med försiktighet, vanligtvis med start i nedre delen av doseringsintervallet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

*Långsam subkutan infusion:* Subkutan infusion under 8–12 timmar via en lätt, bärbar infusionspump, anses vara en effektiv behandlingsform, som särskilt passar ambulenta patienter. Behandlingen kan även ges under en 24-timmars period. Desferal administrerat via infusionspump bör vanligen, beroende på järnupplagringens svårighetsgrad, omfatta fem till sju behandlingar per vecka. Desferal bör ej administreras som subkutan bolusinjektion.

*Intravenös infusion vid samtidig blodtransfusion:* Desferallösningen skall inte införas in i transfusionspåsen men kan tillföras intravenöst genom användandet av en Y-kopplad adaptor nära den venösa applikationen. Patientens pump skall användas för att administrera Desferal enligt normalt förfarande. 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. Såväl patienter som sköterskor bör varnas för att påskynda infusionen, eftersom en intravenös bolusdos av Desferal kan leda till cirkulationskollaps. (Se avsnitt 4.4).

*Kontinuerlig intravenös infusion:* Kontinuerlig intravenös infusion är påkallad dels hos patienter som inte klarar av att fullfölja subkutana infusioner, dels hos patienter som uppvisar kardiella symptom sekundärt till ökad järnupplagring. Dosen av Desferal anpassas efter patientens järnupplagring. Järnutsöndringen i urin under 24 timmar bör bestämmas regelbundet samtidigt som dosen bör anpassas i enlighet med provsvaren. Försiktighet skall iakttas vid spolning av infusionsslangen för att undvika en plötslig infusion av eventuellt kvarvarande mängd Desferal, eftersom detta kan medföra cirkulationskollaps.

*Intramuskulär injektion:* Intramuskulär injektion bör endast ges när subkutan infusion inte är möjlig, eftersom subkutan infusion är effektivare.

Vilken administreringsväg som än väljs, är den individuella underhållsdosen beroende av patientens utsöndringshastighet av järn.

*Samtidig användning av vitamin C:* C-vitamin ökar järnets förmåga till kelatbildning. C-vitamin ökar även de toxiska effekterna av järn, speciellt på hjärtat och därför ska inte C-vitamin ges förrän behandling med Desferal har pågått i fyra veckor. Se även avsnitt 4.4. Till vuxna kan upp till 200 mg C-vitamin/dygn ges som adjuvans till Desferal. Maximaldosen av C-vitamin till barn under tio år är 50 mg/dygn och för barn över tio år 100 mg/dygn. Högre C-vitamindoser medför inte någon ytterligare utsöndring av järnkomplexet.

#### *Behandling av akut järnförgiftning*

Behandling med Desferal är indicerad i följande situationer:

- Samtliga symptomatiska patienter som tidigare visat mer än övergående symptom (t.ex. visat mer än någon enstaka episod av illamående eller någon lös avföring).

- Patienter med symptom på letargi, signifikanta buksmärter, hypovolemi, eller acidosis.
- Patienter med multipla röntgenologiska fynd vid radiologisk undersökning (huvuddelen av dessa individer kommer att utveckla symptom på symptomatisk järnförgiftning).
- Alla symptomatiska patienter med serumferritin > 3000–3500 ng/mL oberoende av järnbindande kapacitet (TIBC).

Kontinuerlig intravenös administration är att föredra. Den rekommenderade administrationshastigheten är 15 mg/kg/timme. Dosen skall minskas så snart patientens tillstånd tillåter detta, vanligen efter 4-6 timmar. Den totala intravenösa dosen under ett dygn bör inte överstiga 80 mg/kg.

Följande kriterier anses vara vägledande för att avsluta behandlingen med Desferal. Kelatterapin skall behållas tills samtliga kriterier har uppnåtts:

- Patienten måste vara symptomfri avseende systemisk förgiftning (t.ex. får inte acidosis eller tecken på ökande hepatotoxicitet förekomma).
- Serumferritinnivån ska vara adekvat reducerad: normal eller påtagligt reducerad (serumferritin <1000 ng/mL). Om koncentrationen serumferritin inte exakt kan fastställas i närvaro av Desferal är det acceptabelt att avbryta behandlingen då samtliga övriga kriterier är uppfyllda och då den uppmätta serumferritinkoncentrationen inte är förhöjd.
- Upprepade radiologiska undersökningar skall genomföras på patienter som initialt visat multipla röntgenologiska fynd för att försäkra sig om att dessa fynd har försvunnit innan behandlingen avslutas. Dessa fynd utgör radiologiska markörer vad gäller fortsatt järnabsorption.
- Om patienten initialt utvecklar rödvinsfärgad urin under behandlingen med Desferal, bör urinens färg normaliseras innan uppehåll görs i behandlingen (frånvaro av rödvinsfärgad urin utgör inte skäl nog för att avsluta behandlingen).

Behandlingens effektivitet är beroende av tillräcklig urinproduktion för att järnkomplexen (ferrioxamin) ska utsöndras. Utvecklas oliguri eller anuri kan hemodialys, hemofiltration eller peritonealdialys krävas.

#### *Diagnostik/Desferaltest*

Testet baseras på principen att Desferal hos friska individer inte ökar järnutsöndringen över en viss nivå.

Desferaltest vid ökad järnupplagring hos patienter med normal njurfunktion: 500 mg Desferal injiceras intramuskulärt. Urinen samlas därefter under 6 timmar och dess järninnehåll bestäms. En utsöndring motsvarande 1-1,5 mg (18-27 µmol) under 6-timmarsperioden antyder ökad järnupplagring; nivåer >1,5 mg (27 µmol) är patologiskt förhöjda. Testet ger tillförlitliga resultat endast om njurfunktionen är normal.

### **4.3 Kontraindikationer**

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

### **4.4 Varningar och försiktighet**

*Intravenös infusion*

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

#### *Syn- och hörselstörningar*

Höga doser av Desferal kan medföra syn- och hörselstörningar, särskilt hos äldre patienter med låga ferritinnivåer i serum (se avsnitt 4.8). Patienter med njurinsufficiens som genomgår underhållsdialys löper särskilt stor risk för biverkningar, och synstörningar har rapporterats redan efter enstaka singeldoser av Desferal. Biverkningsrisken kan begränsas om lägre doser sätts in. Om syn- eller hörselstörningar utvecklas, skall behandlingen avbrytas omedelbart. Syn- och hörselstörningar är reversibla hos de flesta patienter om de uppmärksammas på ett tidigt stadium. Behandlingen med Desferal kan återupptas senare med en lägre dos och skärpt övervakning av patients audiovisuella funktioner.

Kontroll av oftalmolog och audiolog rekommenderas innan behandlingen med Desferal inleds och därefter regelbundet var tredje månad, särskilt om ferritinnivåerna är låga. Genom att hålla förhållandet mellan genomsnittliga dosen (mg/kg) av Desferal delat med serumferritin ( $\mu\text{g/L}$ ) under 0,025 reduceras risken för audiologiska skador hos patienter med talassemi.

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ungefär hälften av metallkomplexen utsöndras via njurarna hos patienter med normal njurfunktion. Därför är försiktighet påkallad hos patienter med påtagligt sänkt njurfunktion. Järnkomplexet av desferrioxamin går att dialysera.

Enstaka fall av akut njurskada har rapporterats (se avsnitt 4.8). Övervakning av förändringar i njurfunktion (t.ex. stegrat serumkreatinin) bör övervägas.

#### *Tillväxthämning hos barn*

Patienter som behandlas med höga doser av Desferal vid samtidigt låga koncentrationer av ferritin och barn som inleder behandlingen när de är under tre år anses löpa risk för tillväxthämning (se avsnitt 4.2). Tillväxthämning relaterad till höga doser av Desferal ska skiljas från tillväxthämning orsakad av hög järnbelastning. 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. Pediatriska patienter bör kontrolleras var tredje månad med avseende på vikt och tillväxt.

#### *Acute respiratory distress syndrome*

Förekomst av "acute respiratory distress syndrome" hos vuxna har beskrivits vid behandling av akut järnförgiftning och talassemi med excessiva intravenösa doser av Desferal. Den rekommenderade dygnsdosen bör därför inte överskridas.

#### *Infektioner*

Patienter med järnöverskottssjukdom, som behandlas med Desferal, är speciellt känsliga för infektioner, bland annat av typen *Yersinia enterocolitica* respektive *Yersinia pseudotuberculosis*. Utvecklar patienten feber i samband med enterit/enterokolit, diffusa buksmärtor eller faryngit bör Desferalbehandlingen utsättas tills vidare, bakteriologiska prover genomförs och lämplig antibiotikabehandling insätts. När infektionen har bemästrats, kan Desferalbehandlingen återupptas. Sällsynta fall av systemisk mykos har rapporterats hos patienter som behandlats med Desferal på grund av järnintoxikation, vissa med fatal utgång. Uppstår misstänkta symptom skall behandlingen med Desferal avbrytas, mykologiska provtagningar genomförs och adekvat behandling insätts omgående.

### *Missfärgning av urinen*

Utsöndringen av Desferal-järnkomplexet kan förorsaka en rödbrun missfärgning av urinen.

### *Nedsatt hjärtfunktion vid höga C-vitaminsdoser*

Hos patienter med allvarlig järnförgiftning har kardiell påverkan rapporterats i samband med Desferalbehandling kombinerad med höga C-vitaminsdoser (>500 mg dagligen). Den kardiella dysfunktionen var reversibel vid utsättandet av C-vitamin. Följande försiktighetsåtgärder skall iakttas vid samtidig behandling med Desferal och vitamin C:

- Vitamin C ska ej kombineras med Desferal till patienter med hjärtsvikt.
- C-vitamin ska inte sättas in förrän behandling med Desferal har pågått i 4 veckor.
- Vitamin C bör endast ges om patienten erhåller regelbunden Desferalbehandling.
- Överskrid inte en dygnsdos av C-vitamin motsvarande 200 mg. Dosen kan delas upp på flera tillfällen under dygnet.

### *Försiktighetsåtgärder vid administrering av läkemedlet*

Desferal skall inte administreras i högre doser än vad som rekommenderats. Vid subkutan administrering bör läkemedlet inte ges i högre koncentrationer än 95 mg/ml, eftersom det ökar risken för lokala reaktioner. När intramuskulär injektion är det enda möjliga administrations sättet kan högre koncentrationer behövas för att underlätta injektionen. Vid administration av subkutana infusioner är det viktigt att nålen inte placeras alltför nära dermis.

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

Samtidig behandling med Desferal och proklorperazin kan leda till tillfällig medvetandeförlust.

Hos patienter med kronisk järnupplagring som samtidigt behandlas med Desferal och höga doser C-vitamin har nedsatt hjärtfunktion observerats vilken var reversibel då C-vitamin utsattes.

Gallium-67-scintigrafi (Galliumscintigrafi) kan påverkas på grund av den snabba utsöndringen av Desferal-bundet gallium-67. Behandling med Desferal bör därför avbrytas 48 timmar före scintigrafien.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### *Fertilitet*

Inga data finns tillgängliga med avseende på fertilitet hos kvinnor eller män.

### *Graviditet*

Det finns begränsad mängd data beträffande användning av deferoxamin hos gravida kvinnor. Studier på djur (kaniner) har visat reproduktiv toxicitet/teratogenicitet. Risken för fostret/modern är okänd.

Deferoxamin bör endast användas vid graviditet om de förväntade fördelarna överväger den potentiella risken för fostret.

### *Amning*

Uppgift saknas om deferoxamin passerar över i modersmjölk. Då många läkemedel utsöndras i bröstmjölken och på grund av den potentiella risken för biverkningar hos det ammande nyfödda barnet/spädbarnet bör beslut tas, med hänsyn tagen till vikten av

läkemedelsbehandling hos modern, om att avstå från amning eller avstå från att använda läkemedlet.

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

Vid behandling med Desferal kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning.

#### **4.8 Biverkningar**

Biverkningarna redovisas efter organsystem och frekvens: Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $<1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $<1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $<1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

##### *Infektioner och infestationer:*

Sällsynta: Systemisk mykos (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta: Yersinia gastroenterit (se avsnitt 4.4).

##### *Blodet och lymfsystemet:*

Sällsynta: Hematologiska biverkningar som trombocytopeni.

Mycket sällsynta: Leukopeni.

##### *Endokrina systemet:*

Sällsynta: Tillväxthämning (se avsnitt 4.4).

##### *Centrala och perifera nervsystemet:*

Vanliga: Huvudvärk

Sällsynta: Neurologiska störningar inklusive yrsel, aggravering av neurologisk dysfunktion vid aluminiumrelaterad encefalopati, perifer neuropati.

Mycket sällsynta: Parestesi.

Ingen känd frekvens: Kramper huvudsakligen rapporterade hos patienter under dialys med aluminiumöverskott.

##### *Ögon:*

Sällsynta: Dimsyn, minskad synskärpa, synförlust, dyskromatopsi, nattblindhet (nyktalopi), synfältsdefekt, retinopati (retinal pigmentdegeneration), optikusneurit, katarakt, korneal inlagring.

##### *Öron och balansorgan:*

Sällsynta: Tinnitus, hörselnedsättning inklusive hörfrekvent sensineuronal hörselnedsättning, dövhet (se avsnitt 4.4).

##### *Blodkärl*

Sällsynta: Hypotension.

Ingen känd frekvens: Takykardi och chock.

##### *Andningsvägar bröstorg och mediastinum:*

Mindre vanliga: Astma

Sällsynta: I sällsynta fall "respiratory distress syndrome" hos vuxna med dyspné, cyanos och interstitiella lunginfiltrat (se avsnitt 4.4).

##### *Magtarmkanalen:*

Sällsynta: Illamående, kräkningar, diarré, buksmärter.

*Lever och gallvägar:*

Sällsynta: Transaminasstegring (ett samband med läkemedlet har inte kunnat fastställas).

*Hud och subkutan vävnad:*

Sällsynta: Exantem, urtikaria, klåda.

*Muskuloskeletala systemet och bindväv:*

Mycket vanliga: Ledvärk, muskelsmärta.

Vanliga: Hämmad längdtillväxt och sjukdomar i ben hos små barn vid höga doser (t.ex. metafysdysplasi) (se avsnitt 4.4).

Sällsynta: Vadkramper, bensmärta.

Ingen känd frekvens: Muskelspasmer.

*Njurar och urinvägar:*

Ingen känd frekvens: Akut njurskada, störningar i njurtubuli, ökat blodkreatinin (se avsnitt 4.4 och 4.9).

*Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:*

Vanliga: Feber, frossa, allmän sjukdomskänsla efter infusion eller injektion.

Smärta, svullnad, rodnad, induration, sveda, klåda och utslag på infusions- eller injektionsstället.

Sällsynta: Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion med eller utan chock, angioödem.

Utsöndring av järnkomplexet kan orsaka rödbrun missfärgning av urinen

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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## **4.9 Överdoser**

*Tecken och symtom*

Oavsiktlig överdosering av Desferal kan leda till hypotension, takykardi, gastrointestinala störningar, akut men övergående synförlust, afasi, oro, huvudvärk, illamående, bradykardi och akut njurskada (se avsnitt 4.8).

Akut respiratory distress syndrome har förekommit vid behandling med mycket höga intravenösa doser av Desferal hos patienter med akut järnförgiftning samt hos patienter med talassemi. (se även avsnitt 4.4).

*Behandling*

Ingen antidot finns.

Desferal sätts ut och symptomatisk behandling påbörjas. Desferal är dialyserbart.

## **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

Desferal bildar i första hand komplex med ferrijoner ( $\text{Fe}^{3+}$ ) och trivalenta aluminiumjoner. Komplexets bindningskonstanter är betydligt lägre för divalenta joner som till exempel ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Desferal tar upp fritt järn antingen från plasma eller i celler och bildar komplexet ferrioxamin (FO). Järn kan även upptas från ferritin och hemosiderin men komplexbildningen är relativt långsam vid kliniskt relevanta koncentrationer av Desferal. Däremot tar Desferal inte upp järn från transferrin eller från hemoglobin eller från andra järnhaltiga substanser i kroppen såsom myoglobin eller järnhaltiga enzymer (cytokrom, katalas och peroxidas). Eftersom det vattenlösliga ferrioxaminet utsöndras snabbt och fullständigt ökar Desferal utsöndringen av järn i urin och feces och reducerar därmed den patologiska järnupplagringen i organen. Regelbunden kelatbehandling med Desferal har visat sig förbättra överlevnaden hos patienter med talassemi.

### **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Deferoxamin absorberas snabbt efter intramuskulär och subkutan administrering. Mindre än 10 % binds till serumprotein.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

-

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

-

### **6.2 Inkompatibiliteter**

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

Färdig lösning kan förvaras under 12 timmar vid högst 25 °C.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

10 st x 0,5g (injektionsflaskor).

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

*Beredning av lösningar:* Vid parenteral administrering bör läkemedlet ges som en 95 mg/ml lösning, 500 mg löses i 5 ml sterilt vatten, förutom vid intramuskulär injektion där en högre koncentration kan vara nödvändig. Beredning för subkutan, intravenös och intramuskulär



administrering anges i tabell 1 och 2. Lämplig mängd sterilt vatten injiceras i injektionsflaskan innehållande 500 mg Desferal-pulver som därefter skakas väl. Endast klara och färglösa till svagt gulaktiga lösningar ska användas.

**Tabell 1: Beredning för subkutan och intravenös administration**

DESFERAL LÖSES I STERILT VATTEN			
Desferal	Mängd sterilt vatten för beredning	Totalt innehåll efter beredning	Final koncentration per ml efter beredning
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

**Tabell 2: Beredning för intramuskulär administration**

DESFERAL LÖSES I STERILT VATTEN			
Desferal	Mängd sterilt vatten för beredning	Totalt innehåll efter beredning	Final koncentration per ml efter beredning
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml

95 mg/ml lösning av Desferal kan spädas med infusionslösningar som rutinmässigt används (natriumklorid, glukos, Ringer, Ringer-laktat, peritoneal dialysvätska).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Sverige AB  
Box 1218  
164 28 Kista

**8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

7184

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

Datum för det första godkännandet: 20 mars 1964  
Datum för den senaste förnyelsen: 1 januari 2014

**10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2020-04-21