

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Desferal stungulyfs- og innrennslisstofn, lausn.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur deferoxaminmesilat 500 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Stungulyfs- og innrennslisstofn, lausn.

Hvítt eða sem næst hvítt þurrefni.

Fullbúin lausn er tær, litlaus eða ljósgulleit.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Bráð járneitrun. Langvarandi járnafhleðsla.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Meðferð við langvarandi járnafhleðslu

Meginmarkmið klóbindingarmeðferðar við járnafhleðslu hjá sjúklingum, sem náðst hefur góð stjórn á sjúkdómnum hjá, er að viðhalda jafnvægi í járnþúska og fyrirbyggja útfellingar járn í vefjum, en hjá sjúklingum með ofhleðslu er æskilegt að ná neikvæðu jafnvægi járn til að draga úr auknum járnforða og til að koma í veg fyrir eiturvekanir járn.

Hefja skal meðferð með Desferal að loknum fyrstu 10 til 20 blóðgjöfunum eða þegar sýnt er fram á það við klínískt eftirlit að langvarandi járnafhleðsla sé til staðar (t.d. sermisþéttni ferritins >1.000 ng/ml).

Skammt og aðferð við lyfjagjöf á að ákvarða sérstaklega fyrir hvern og einn og breyta eftir þörfum meðan á meðferðinni stendur, eftir því hve alvarleg járnafhleðsla sjúklingsins er. Nota á minnsta virkan skammt. Til að meta svörun við meðferðinni og til að ákvarða skammta Desferal, sem hugsanlega þurfa að fara hækkandi, má mæla útskilnað járn í sólarhringsþvagi daglega til að byrja með. Þegar viðeigandi skömmtun hefur náðst nægir að mæla útskilnað járn í þvagi með nokkurra vikna millibili.

Annar möguleiki er að stilla meðaltalsskammt á sólarhring af í samræmi við þéttni ferritins, til að halda meðferðarstuðli fyrir neðan 0,025 (þ.e. meðaltalsskammtur Desferal á sólarhring (mg/kg) deilt með sermisþéttni ferritins (míkrógrömm/l) á að vera lægra en 0,025). Lækningalegur stuðull er mikilvægt tæki til að vernda sjúklinga gegn of mikilli klóbindingu, en hann kemur ekki í staðinn fyrir náð klínískt eftirlit.

Meðaltalsskammtur Desferal á sólarhring er venjulega á bilinu 20 til 60 mg/kg.

Almennt þurfa sjúklingar með sermisþéttni ferritins innan við 2.000 ng/ml, skammt sem er um það bil 25 mg/kg/sólarhring. Sjúklingar með sermisþéttni ferritins á bilinu 2.000 til 3.000 ng/ml þurfa um það

bil 35 mg/kg/sólarhring. Sjúklingar með hærri sermispéttni ferritins geta þurft allt að 55 mg/kg/sólarhring. Óráðlegt er að gefa reglulega stærri meðaltalsskammt en 50 mg/kg/sólarhring nema ef þörf er á mjög mikilli klóbindingu hjá fullvaxta sjúklingum. Ef sermispéttni ferritins fellur niður fyrir 1.000 ng/ml, eykst hætta á eiturverkunum af völdum Desferal. Mikilvægt er að fylgjast sérstaklega vel með þessum sjúklingum og leggja skal mat á hvort minnka skuli vikulegan heildarskammt.

Þeir skammtar sem hér eru gefnir upp eru meðaltalsskammtar á sólarhring. Þar sem flestir sjúklingar nota Desferal í innan við 7 daga í viku, er raunverulegur skammtur hvers innrennslis yfirleitt annar en meðaltalsskammtur á sólarhring. Ef til dæmis er þörf fyrir meðaltalsskammtinn 40 mg/kg/sólarhring og sjúklingurinn notar dæluna 5 nætur í viku, á hvert innrennsli að vera 56 mg/kg.

Sýnt hefur verið fram á að regluleg klóbinding með Desferal eykur lífslíkur sjúklinga með meðfætt miðjarðarhafsblóðleysi (thalassaemia).

#### *Hægt innrennsli undir húð*

Hægt innrennsli undir húð með færanlegum, léttum innrennslisdælum á 8-12 klst. tímabili er talið nægja og hentar göngudeildarsjúklingum sérlega vel, en einnig má gefa innrennslið á 24 klst. Venjulega á að gefa Desferal með dælu 5 til 7 sinnum í viku. Desferal er ekki þannig hannað að það megi gefa með inndælingu staks skammts undir húð.

#### *Innrennsli í bláæð við blóðgjöf*

Aðgengi að bláæð við blóðgjöf gerir unnt að gefa lyfið með innrennsli í bláæð t.d. sjúklingum sem illa gengur að gefa lyfið með innrennsli undir húð og/eða sem ekki þola að fá lyfið með innrennsli undir húð. Ekki má setja Desferal lausnina beint í blóðpokann, heldur skal gefa það í blóðgjafarslönguna með „Y“ tengi, nálægt þeim stað þar sem stungið er á æðina. Nota á dælu sjúklingsins við gjöf Desferal eins og venjulega. Vegna þess hversu takmarkað magn af lyfi er hægt að gefa með innrennsli í bláæð meðan á blóðgjöf stendur, er klínískur ávinningur af þessari íkomuleið takmarkaður. Sjúklingum og hjúkrunarfræðingum skal ráðið frá því að auka innrennslishraðann, því inndæling Desferal í bláæð getur leitt til örmögnunar (circulatory collapse) (sjá kafla 4.4).

#### *Samfellt innrennsli í bláæð*

Nota má ígræddan bláæðarbúnað þegar þörf er fyrir mjög mikla klóbindingu. Samfellt innrennsli í bláæð á við um þá sjúklinga sem ekki er hægt að gefa samfellt innrennsli undir húð og þá sem eru með hjartasjúkdóma vegna járnafhleðslu. Skammtur Desferal fer eftir því hve mikil járnafhleðsla sjúklings er. Mæla á 24 klst. járnútskilnað í þvagi reglulega þegar mjög mikil klóbinding (i.v.) er nauðsynleg og aðlaga skal skammtinn í samræmi við mælingarnar. Gæta skal varúðar þegar innrennslisslangan er skoluð til að koma í veg fyrir skyndilegt innrennsli þess Desferal sem getur verið eftir í kyrrstöðuhluta innrennslisslöngunnar, vegna þess að slíkt getur leitt til örmögnunar (circulatory collapse) (sjá kafla 4.4).

#### *Gjöf í vöðva*

Í ljósi þess að innrennsli undir húð er áhrifaríkara en gjöf í vöðva, á aðeins að gefa lyfið í vöðva þegar ekki er unnt að gefa það með innrennsli undir húð.

Óháð því hvaða íkomuleið er valin er viðhaldsskammtur hvers og eins háður hraða járnútskilnaðar sjúklingsins.

#### *Samhliða notkun C-vítamíns*

Sjúklingar með járnafhleðslu fá yfirleitt C-vítamínskort, líklega vegna þess að járn oxar vítamínið. Gefa má C-vítamín sem uppþótarmedferð við klóbindingarmedferð, í allt að 200 mg skömmtum á dag, sem skipt er í nokkra skammta, og hefja slíka meðferð eftir fyrsta mánuð reglulegrar meðferðar með Desferal (sjá kafla 4.4). C-vítamín gerir járnið aðgengilegra til klóbindingar. Almennt nægir að nota 50 mg handa börnum yngri en 10 ára og 100 mg handa eldri börnum. Stærri skammtar af C-vítamíni auka ekki útskilnað járnfléttunnar.

## Börn

Hægari vöxtur getur verið afleiðing járnofhleðslu eða of stórra skammta Desferal. Ef klóbindingar-meðferð hefst hjá sjúklingum sem eru yngri en 3 ára skal fylgjast náið með vexti og meðaltalsskammtur á sólarhring á ekki að fara yfir 40 mg/kg.

## Aldraðir

Ekki voru nógu margir þátttakendur í klínískum rannsóknum á Desferal á aldrinum 65 ára og eldri til að hægt sé að ákvarða hvort svörun við meðferðinni hjá þessum aldurshópi sé frábrugðin svörun yngri einstaklinga. Almennt skal gæta varúðar við ákvörðun skammta hjá öldruðum einstaklingum og hefja venjulega meðferð með skömmtum á lægri hluta skammtabilsins og taka þannig tillit til aukinnar tíðni skertrar lifrar-, nýrna- eða hjartastarfsemi sem fylgir sjúkdómnum eða öðrum lyfjameðferðum (sjá kafla 4.4).

## Skert lifrarstarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

## Meðferð við bráðri járneitrun

Meðferð með Desferal er viðbót við hefðbundna meðferð við bráðri járneitrun.

Meðferð með Desferal er ráðlögð við eftirfarandi aðstæður:

- Allir sjúklingar með einkenni, nema um sé að ræða væg og tímabundin einkenni (t.d. meira en eitt tilfelli uppkasta eða þunnra hægða).
- Sjúklingar sem finna fyrir þreytu, eru með marktæka kviðverki, blóðmagnsskort eða blóðsýringu.
- Sjúklingar með myndgreiningarstaðfesta geislaþéttni á mörgum stöðum í kviðarholi (flestir þessara sjúklinga munu fá einkenni járneitrunar).
- Allir sjúklingar með einkenni, sem hafa hærri sermisþéttni ferritins en 300-350 míkróg/dl, óháð heildar járnbindigetu (TIBC). Einnig hefur verið lagt til að íhuguð sé hófsamari meðferð án Desferal, þegar sermisþéttni ferritins er á bilinu 300-500 míkróg/dl hjá einkennalausum sjúklingum, sem og hjá sjúklingum með uppköst sem hætta af sjálfu sér og eru án blæðinga eða sem eru með niðurgang án annarra einkenna.

Samfellt innrennsli Desferal í bláæð er ákjósanlegasta aðferðin við lyfjagjöf. Ráðlagður innrennslis-hraði er 15 mg/kg/klst. Minnka á innrennslis hraðann um leið og aðstæður leyfa, sem yfirleitt er eftir 4-6 klst., þannig að heildarskammtur sem gefinn er í bláæð fari ekki yfir ráðlagða skammtinn 80 mg/kg á 24 klst. tímabili.

Eftirfarandi skilmerki eru talin eðlileg til grundvallar ákvörðunar um að hætta meðferð með Desferal. Halda á klóbindingarmeðferð áfram þar til öll eftirfarandi skilmerki eru uppfyllt:

- Sjúklingurinn verður að vera án einkenna altækrar (systemic) járneitrunar (t.d. engin blóðsýring, engin versnun lifrareitrunar).
- Helst á leiðrétt sermisþéttni járn að vera eðlileg eða lág (t.d. minni en 100 míkróg/dl). Af því að ekki er unnt að mæla nákvæma sermisþéttni járn þegar Desferal er notað, er ásættanlegt að hætta notkun Desferal þegar öll önnur skilmerki eru uppfyllt, ef rannsóknir sýna ekki hækkaða sermisþéttni járn.
- Gera á endurteknar myndgreiningarrannsóknir hjá sjúklingum, sem í upphafi sýndu geislaþéttni á mörgum stöðum, til að tryggja að hún sé horfin áður en meðferð með Desferal er hætt, því hún er notuð sem auðkenni áframhaldandi frásogs járn.
- Ef þvag sjúklings verður í upphafi rauðvínsliða við notkun Desferal, má telja eðlilegt að litur þvagsins þurfi að verða eðlilegur á ný áður en meðferð með Desferal er hætt (það að þvag verði ekki rauðvínsliða er ekki sem slíkt næg ástæða til að hætta notkun Desferal).

Áhrif meðferðarinnar eru háð nægilegri þvagmyndun til að tryggja að járnflétta ferrioxamins skiljist út úr líkamanum. Ef upp kemur þvagþurrð eða þvagleysi getur verið nauðsynlegt að beita kviðskilun, blóðskilun eða blóðsúun.

### 4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Undanskilin þau tilvik þegar vel heppnuð ónæming gerir meðferð mögulega.

### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

#### Hratt innrennsli í bláæð

Hratt innrennsli í bláæð getur leitt til lágþrýstings og losts (t.d. roði, hraðsláttur, örmögnun og ofsakláði).

#### Sjón- og heyrnartruflanir

Stórir skammtar Desferal geta leitt til sjón- og heyrnartruflana, einkum hjá sjúklingum með lága plasmabéttni ferritins (sjá kafla 4.8). Vera má að sjúklingar með nýrnabilun, sem eru í skilunarmedferð og eru með lága þéttni ferritins, séu sér í lagi í hættu á að fá aukaverkanir, því greint hefur verið frá sjóntruflunum eftir notkun stakra skammta af Desferal. Hætta á aukaverkunum minnkar ef notaðir eru minni skammtar. Ef sjón- og heyrnartruflanir koma fyrir á tafarlaust að hætta meðferð með Desferal. Breytingar sem Desferal getur valdið ganga yfirleitt til baka ef þær greinast snemma. Ef viðhaft er nákvæmt eftirlit með heyrn og sjón má hefja meðferð að nýju með minni skömmtum.

Áður en meðferð með Desferal hefst er mælt með að sérfræðingar rannsaki sjón og heyrn og að slíkar rannsóknir séu gerðar með reglulegu millibili þaðan í frá (3. hvern mánuð), einkum ef þéttni ferritins er lág. Með því að halda hlutfalli meðaltalsskammts Desferal á sólarhring (mg/kg) og sermisþéttni ferritins (míkróg/l) undir 0,025 má draga úr hættu á heyrnarröskunum hjá sjúklingum með miðjarðarhafsblóðleysi.

#### Skert nýrnastarfsemi

Um það bil helmingur málmfléttunnar skilst út um nýru hjá sjúklingum með járnafhleðslu og eðlilega nýrnastarfsemi. Þess vegna er nauðsynlegt að gæta varúðar hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi. Hægt er að fjarlægja járnfléttur desferrioxamins með skilun. Hjá sjúklingum með nýrnabilun eykst brotthvarf við skilun.

Greint hefur verið frá einstaka tilviki bráðrar nýrnabilunar (sjá kafla 4.8). Íhuga skal að hafa eftirlit með sjúklingum með tilliti til breytinga á nýrnastarfsemi (t.d. aukið magn kreatíníns í sermi).

#### Börn: Hægari vöxtur

Hægari vexti hefur verið lýst hjá sjúklingum með lága sermisþéttni ferritins sem fá stóra skammta af Desferal og hjá börnum < 3 ára við upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2). Gera verður greinarmun á hægari vexti af völdum of stórra skammta Desferal og hægari vexti vegna járnafhleðslu. Mjög sjaldgæft er að Desferal valdi hægari vexti ef skammtar eru minni en 40 mg/kg. Ef hægir á vexti í tengslum við stóra skammta, má vera að vaxtarhraðinn aukist að nýju ef skammtar eru minnkaðir. Sú vaxtarhæð sem búast hefði mátt við þegar fullum vexti er náð, næst þó ekki.

Fylgjast á með líkamsþyngd og líkamshæð þriðja hvern mánuð hjá börnum sem gefið er Desferal.

#### Brátt andnauðarheilkenni

Greint hefur verið frá bráðu andnauðarheilkenni eftir gjöf mjög stórra skammta Desferal í bláæð, hjá sjúklingum með bráða járneitrun og einnig hjá sjúklingum með miðjarðarhafsblóðleysi. Þess vegna á ekki að nota stærri skammta en þá sem mælt er með.

#### Sýkingar

Greint hefur verið frá því að Desferal auki næmi fyrir sýkingum, t.d. af völdum *Yersinia enterocolitica* og *Yersinia pseudotuberculosis*, hjá sjúklingum með járnafhleðslu. Ef sjúklingur í meðferð með Desferal fær hita ásamt bráðri garnabólgu/parma- og ristilbólgu, dreifðum kviðverkjum eða kokbólgu, á að stöðva meðferð tímabundið, gera bakteríurannsóknir og hugsanlega hefja viðeigandi sýklalyfjameðferð strax. Hefja má meðferð með Desferal að nýju þegar unninn hefur verið bugur á sýkingunni.

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum myglusveppasýkingar hjá sjúklingum sem fá Desferal vegna járnafhleðslu og nokkur þeirra voru banvæn. Ef fram koma einhver einkenni sem gætu tengst myglusveppasýkingu skal stöðva meðferð með Desferal, gera svepparannsóknir og hefja viðeigandi meðferð tafarlaust. Myglusveppasýking getur einnig komið fram hjá sjúklingum sem ekki fá Desferal, sem bendir til þess að aðrir þættir (t.d. skilun, sykursýki, röskun á sýru-/basajafnvægi, illkynja blóðsjúkdómar, ónæmisbælandi lyf eða skert ónæmissvörun) geti átt þátt í að þessi sýking komi fram.

#### Skert hjartastarfsemi við stóra skammta af C-vítamíni

Hjá sjúklingum með alvarlega, langvarandi járnafhleðslu hefur verið greint frá áhrifum á hjartastarfsemi við samhliða notkun Desferal og stórra skammta af C-vítamíni (meira en 500 mg á dag). Skert hjartastarfsemi gekk til baka þegar notkun C-vítamíns var hætt.

Fylgja skal eftirfarandi varúðarreglum þegar gefa á Desferal samhliða C-vítamíni:

- Ekki má gefa sjúklingum með hjartabilun C-vítamínuppbót.
- Ekki má hefja meðferð með C-vítamíni fyrr en eftir eins mánaðar meðferð með Desferal.
- Aðeins má gefa C-vítamín ef sjúklingur fær Desferal reglulega og þá helst strax eftir að dælan er sett upp.
- Ekki má gefa stærri skammt af C-vítamíni en 200 mg á dag, skipt í nokkra skammta.
- Mælt er með að fylgst sé með hjartastarfsemi við samhliða meðferð með C-vítamíni og Desferal.

#### Mislitun þvags

Útskilnaður járnflétta getur litað þvag rauðbrúnt.

#### Leiðbeiningar varðandi notkun og meðhöndlun

Ekki má nota stærri skammta Desferal en þá sem mælt er með og ekki má gefa hærri styrk lyfsins en 95 mg/ml, því slíkt eykur hættu á staðbundnum viðbrögðum þegar lyfið er gefið undir húð (sjá kafla 6.6). Þegar gjöf í vöðva er eini valkosturinn, getur verið nauðsynlegt að nota hærri styrk með það fyrir augum að auðvelda inndælingu.

Við ráðlagða styrkinn 95 mg/ml, er stungulyfið tært og litlaust eða örlítið gulleitt. Aðeins má nota tærar lausnir. Ekki má nota lausnir sem eru skýjaðar. Gæta skal viðeigandi varúðar við inndælingu lyfsins.

Við inndælingu undir húð má nálin ekki liggja of nálægt leðurhúðinni.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### *Prochlorperazin*

Samhliða meðferð með Desferal og prochlorperazini (fenotiazinafleiða) getur valdið tímabundið skertri meðvitund.

#### *C-vítamín*

Hjá sjúklingum með alvarlega langvarandi járnafhleðslu, sem fá samhliða meðferð með Desferal og stórum skömmtum af C-vítamíni (meira en 500 mg á sólarhring), hefur komið fram skert hjartastarfsemi (sjá kafla 4.4). Skerðingin reyndist ganga til baka þegar meðferð með C-vítamíni var hætt.

#### *Gallium-67*

Niðurstöður úr gallium-67-myndgreiningu geta brennlast vegna hraðs útskilnaðar Desferal-bundins gallium-67 í þvagi. Mælt er með að meðferð með Desferal sé hætt 48 klst. fyrir sindurmyndatöku.

## 4.6 Meðganga og brjóstagjöf

### Meðganga

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun deferoxamins á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum (kanínum) hafa sýnt eiturveðanir á æxlun/vansköpunarvaldandi áhrif. Áhætta fyrir fóstur/móður er ekki þekkt. Einungis skal nota deferoxamin á meðgöngu ef ætlaður ávinningur vegur upp á móti áhættu fyrir fósturið.

### Brjóstagjöf:

Upplýsingar um útskilnað deferoxamins í móðurmjólk hjá mönnum og dýrum eru takmarkaðar. Ekki er hægt að útiloka að brjóstagjöf hafi í för með sér hættu fyrir barnið. Við mat á því hvort hætta skuli meðferðinni eða brjóstagjöfinni skal meta kostina fyrir móðurina á móti kostum brjóstagjafarinnar fyrir barnið.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Desferal getur vegna aukaverkana sinna svo sem sundls og annarra raskana á miðtaugakerfinu eða skertrar sjónar eða heyrnar, haft óveruleg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla.

## 4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanirnar hér að aftan eru flokkaðar samkvæmt MedDRA flokkun eftir líffærum. Innan líffæraflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir tíðni, þær algengustu fyrst. Innan tíðniflokka eru aukaverkanirnar taldar upp eftir alvarleika, þær alvarlegustu fyrst.

Tíðniflokkarnir eru skilgreindir á eftirfarandi hátt samkvæmt MedDRA flokkun: Mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Algengustu aukaverkanirnar eru staðbundin viðbrögð á stungustað, sem einkennast af altækum (systemic) viðbrögðum eins og t.d. liðverkjum og vöðvverkjum, höfuðverk, ógleði og ofsakláða.

Sum einkenni sem greint hefur verið frá sem aukaverkunum geta verið einkenni undirliggjandi sjúkdóms (járnafhleðslu).

Útskilnaður járnflétu getur verið skýring á rauðbrúnu þvagi.

<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b> Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Myglusveppasýking.
Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )	Maga- og garnabólga af völdum <i>Yersinia</i> .
<b>Blóð og eitlar</b> Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )	Áhrif á blóðmynd (þar með talið blóðflagnafæð, hvítfrumnafæð).
<b>Ónæmiskerfi</b> Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )	Bráðaofnæmislost, bráðaofnæmisviðbrögð.
<b>Taugakerfi</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )	Höfuðverkur.
Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Sinadráttur í fótleggjum.
Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )	Taugakerfiskerfanir, þ.m.t. sundl, úttaugakvilli, dofi/náladofi.

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Krampakast <sup>1</sup>
<b>Augu</b> Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Blinda, sjónsviðseyða, hrörmun sjónu, sjóntaugarþroti, drer á auga, minnkuð sjónskerpa, óskýr sjón, náttblinda, sjónsviðsgallar, hlutalitblinda (dys-chromatopsy), ótær glæra. (Sjá kafla 4.4 og <sup>2</sup> ).
<b>Eyru og völundarhús</b> Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Hátíðniheyrnartap og suð fyrir eyrum (sjá kafla 4.4 og <sup>3</sup> ).
<b>Æðar</b> Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$ )	Lágþrýstingur, hraðsláttur og lost (sjá kafla 4.4).
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b> Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )	Astmi.  Bráð andnauð, lungnaíferð.
<b>Meltingarfæri</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )  Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )	Ógleði.  Uppköst og kviðverkir.  Niðurgangur.
<b>Nýru og þvaggfæri</b> Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Bráð nýrnabilun, sjúkdómur í nýrnapiplum, aukið kreatínín í sermi. (Sjá kafla 4.4 og 4.9).
<b>Húð og undirhúð</b> Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )	Ofsakláði.  Almenn útbrot, ofsabjúgur.
<b>Stoðkerfi og stoðvefur</b> Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )  Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)	Liðverkir/vöðvaverkir.  Vaxtarhömlun og beinraskanir (t.d. falrangvöxtur [metaphyseal dysplasia]) við stóra skammta og hjá ungum börnum <sup>4</sup> .  Vöðvakrampar.
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b> Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )  Algengar ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ )  Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$ )	Verkir, þroti, íferð, roði, kláði og hrúðurmyndun umhverfis stungustað.  Hækkaður líkamshiti.  Viðbrögð á stungustað, þ.m.t. blöðrumyndun,

<sup>1</sup> Einkum verið greint frá hjá sjúklingum í skilun sem fá meðferð við álofhleðslu.

<sup>2</sup> Hinar ýmsu sjónraskanir eru mjög sjaldgæfar nema ef gefnir eru stórir skammtar.

<sup>3</sup> Hátíðniheyrnartap og suð fyrir eyrum er sjaldgæft þegar notaðir eru ráðlagðir skammtar og ef skammtar eru minnkaðir þegar þéttni ferritins fer lækkandi (hlutfall meðaltalsskammts Desferal á sólarhring og sermisþéttni ferritins á að vera undir 0,025).

<sup>4</sup> Vaxtarhömlun og beinraskanir (t.d. falrangvöxtur [metaphyseal dysplasia]) er algengt hjá sjúklingum á járnklóbindingarmeðferð þegar gefnir eru skammtar yfir 60 mg/kg, sérstaklega hjá þeim sem byrja í járnklóbindingarmeðferð á fyrstu þremur árum ævinnar. Hættan er umtalsvert minni ef ekki eru gefnir stærri skammtar en 40 mg/kg (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum tilvikum um aukningu transamínasa hjá sjúklingum á meðferð með Desferal en orsakatengsl við notkun lyfsins hafa ekki verið staðfest.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengjast lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmtun

### Einkenni:

Ofskömmtun fyrir slysi og inndæling í bláæð/hratt innrennsli getur valdið lágþrýstingi, hraðslætti og meltingarfæraröskunum. Greint hefur verið frá bráðri en þó tímabundinni blindu, málstoli, æsingi, höfuðverk, ógleði, hægslætti og bráðri nýrnabilun (sjá kafla 4.8).

Greint hefur verið frá bráðu andnauðarheilkenni eftir gjöf mjög stórra skammta Desferal í bláæð, hjá sjúklingum með bráða járneitrun og einnig hjá sjúklingum með miðjarðarhafsblóðleysi (sjá kafla 4.4).

### Meðferð:

Ekkert sértækt móteitur er til. Hætta skal meðferð með Desferal og hefja viðeigandi meðferð í samræmi við einkenni.

Hægt er að fjarlægja Desferal með skilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Járnklóbindandi lyf, ATC flokkur: V03AC01.

Desferrioxamin myndar fléttur, einkum með þrígildum (ferri) járnjónum og þrígildum áljónum. Fléttumyndunarstuðlarnir eru  $10^{31}$  og  $10^{25}$ , tilgreint í sömu röð. Sækni desferrioxamins í tvígildar jónir, t.d.  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$  og  $\text{Ca}^{2+}$  er umtalsvert minni (fléttumyndunarstuðlarnir eru  $10^{14}$  eða minni). Klóbinding verður í mólhlutföllunum 1:1, þannig að 1 g af desferrioxamini getur fræðilega séð bundið 85 mg af þrígildum járnjónum eða 41 mg af  $\text{Al}^{3+}$ .

Vegna klóbindandi eiginleika sinna getur desferrioxamin bundið frítt járn, annaðhvort í plasma eða í frumum og myndað ferrioxaminfléttu. Útskilnaður ferrioxamins í þvagi endurspeglar einkum járn úr plasmaveltu en járn sem skilst út í hægðum endurspeglar einkum járnklóbindingu innan lifrar. Járn



getur klóbundist úr ferritini og vefjajárni, en það ferli er hlutfallslega hægt við klíníska þéttni desferrioxamins. Desferrioxamin fjarlægir þó ekki járn úr transferrini eða blóðrauða eða úr öðrum efnum sem innihalda hemin.

#### *Verkun:*

Vegna þess að ferrioxaminfléttan skilst að fullu út, hvetur desferrioxamin útskilnað járn í þvagi og hægðum og dregur þar með úr meinafræðilegri uppsöfnun járn í líffærunum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

#### *Frásog*

Desferrioxamin frásogast hratt eftir inndælingu í vöðva og eftir hægt innrennsli undir húð, en frásogast aðeins í litlum mæli úr meltingarvegi ef slímhúð hans er ósködduð. Heildaraðgengi er minna en 2% eftir inntöku 1 g af desferrioxamini. Við kviðskilun frásogast desferrioxamin, ef það er sett í skilunarvökvann.

#### *Dreifing*

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum mældist hámarksþéttni í plasma 15,5 míkromól/l (8,7 míkrog/ml) 30 mínútum eftir inndælingu 10 mg/kg desferrioxamins í vöðva. Einni klst. eftir inndælingu var hámarksþéttni ferrioxamins 3,7 míkromól/l (2,3 míkrog/ml). Eftir innrennsli 2 g af desferrioxamini í bláæð (u.þ.b. 29 mg/kg) á 2 klst. tímabili hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, náðist að meðaltali 30,5 míkromól/l þéttni desferrioxamins við jafnvægi. Dreifing desferrioxamins gerist mjög hratt og helmingunartími dreifingar er að meðaltali 0,4 klst. Innan við 10% af desferrioxamini eru bundin sermispróteinum *in vitro*.

#### *Umbrot*

Fjögur umbrotsefni desferrioxamins hafa verið einangruð í þvagi og borin á þau kennsl, hjá sjúklingum með járnafhleðslu. Eftirfarandi umbrotaleiðir desferrioxamins hafa greinst: Transaminatenging og oxun, sem gefa af sér sýruumbrotsefni; β-oxun sem einnig gefur af sér sýruumbrotsefni; karboxylsvipting og N-hýdroxyltenging sem gefa af sér hlutlaus umbrotsefni.

#### *Brotthvarf*

Brotthvarf bæði desferrioxamins og ferrioxamins gerist í tveimur lotum eftir inndælingu í vöðva hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Helmingunartími desferrioxamins er 1 klst. og 2,4 klst. fyrir ferrioxamin. Lokahelmingunartími er 6 klst. fyrir bæði efnin. Innan 6 klst. frá inndælingu hafa 22% af gefnum skammti endurheimst í þvagi sem desferrioxamin og 1% sem ferrioxamin.

#### *Sérstakir sjúklingahópar*

Hjá sjúklingum með járnafhleðslu mældist hámarksþéttni í plasma 7,0 míkromól/l (3,9 míkrog/ml) fyrir desferrioxamin og 15,7 míkromól/l (9,6 míkrog/ml) fyrir ferrioxamin, 1 klst. eftir gjöf 10 mg/kg desferrioxamins í vöðva. Hjá þessum sjúklingum var helmingunartími brotthvarfs fyrir desferrioxamin 5,6 klst. og 4,6 klst. fyrir ferrioxamin. 6 klst. eftir inndælingu lyfsins höfðu 17% skammtsins skilist út í þvagi sem desferrioxamin og 12% sem ferrioxamin.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Gjöf stórra skammta desferrioxamins undir húð hjá rottum, hundum og köttum á nokkurra vikna tímabili veldur ótærum augasteini og dreri.

Engar vísbendingar komu fram um að desferrioxamin hefði eiturverkanir á erfðaeefni eða stökkbreytandi áhrif í *in vitro* prófi (Ames prófi) og í *in vivo* prófi (smákjarnapróf í rottum). Ekki hafa farið fram rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum við langtíma notkun.

Desferrioxamin hafði ekki í för með sér fósturskemmdir hjá rottum og músum. Hjá kanínufóstrum, sem voru útsett fyrir skömmum sem höfðu eiturverkanir á móðurina, kom fram nokkur vansköpun á höfuð- og búkbeinum (axial skeleton). Þrátt fyrir að um sé að ræða bráðabirgðaniðurstöður úr þessum

rannsóknum, er ekki hægt að útiloka að desferrioxamin valdi fósturskemmdum hjá rottum við rannsóknaraðstæðurnar.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Nitur.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Heparin.

Ekki má nota jafnþrýstið saltvatn til að leysa þurrefnið upp, en nota má jafnþrýstið saltvatn til þynningar.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika eftir að umbúðir hafa verið rofnar í 24 klst. við 25°C. Út frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax nema blöndunin hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður við smitgát. Annar geymslutími og skilyrði fyrir notkun eru á ábyrgð notandans.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið ekki við hærri hita en 30°C.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

10 hettuglös í pakka.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Við gjöf lyfsins með inndælingu/innrennsli á að nota 10% lausn í vatni fyrir stungulyf, nema þegar lyfið er gefið í vöðva en þá getur verið nauðsynlegt að nota hærri styrkleika.

Dæla á 5 ml af vatni fyrir stungulyf í hettuglasið sem inniheldur 500 mg af Desferal þurrefni og hrista það vel. Aðeins má nota tærar og litlausar (ljósgulleitar) lausnir. Þynna má 10% lausn Desferal enn frekar með hefðbundnum innrennslisvökvum (NaCl 0,9%, glúkósa 5%, Ringerlausn, Ringerlaktatlausn, kviðskilunarlausnir t.d. Dianeal 137 glúkósa 2,27%, Dianeal PD4 glúkósa 2,27% og CAPD/DPCA 2 glúkósa 1,5%).

Þegar Desferal er gefið með innrennslisdælu sem borin er á líkamanum, handa sjúklingum með langvarandi járnofhleðslu, gilda eftirfarandi leiðbeiningar:

1. Dragið vatn fyrir stungulyf upp í sprautu.
2. Eftir að gúmmítappi Desferal hettuglassins hefur verið sótthreinsaður með spritti skal dæla innihaldi sprautunnar í gegnum gúmmítappann.
3. Hristið hettuglasið vel þar til þurrefnið er uppleyst.
4. Dragið lausnina upp í sprautuna.
5. Festið framlengingarslönguna við sprautuna, tengið slönguna við fiðrildisnálina og fyllið síðan holrými slöngunnar með lausn úr sprautunni.
6. Setjið sprautuna í innrennslisdæluna.
7. Stingið fiðrildisnálinni undir húð á kviði, handlegg, efri hluta fótleggja eða læri. Mikilvægt er að hreinsa húðina vel með spritti áður en nálinni er stungið undir húð, allt upp að flipunum.

Nálaroddurinn á að geta hreyfst óhindraður undir húðinni. Ef hann gerir það ekki má vera að oddurinn sé of nálægt húðinni. Endurtakið þá ferlið á öðrum stað eftir að húðin hefur fyrst verið hreinsuð með spritti.

8. Komið nálinni fyrir og festið hana.
9. Dælan er yfirleitt borin á líkamanum með belti eða axlarhulstri. Mörgum sjúklingum finnst heppilegast að lyfjagjöfin fari fram yfir nóttina.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Novartis Healthcare A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
2300 København S  
Danmörk

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

IS/1/07/108/01

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 7. mars 2007.  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 7. maí 2009.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

24. október 2017.