

1. LEGEMIDLETS NAVN

DESFERAL® 500 mg pulver til injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 hetteglass inneholder: Deferoksaminmesilat 500 mg.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Terapeutisk ved transfusjonshemosiderose, særlig i forbindelse med talassemi, sideroakrestisk anemi, Blackfan-Diamond-anemi, aplastisk anemi og hemolytisk anemi. Primær (idiopatisk) hemokromatose. Sekundær hemokromatose ved levercirrhose, forsøksvis ved porphyrea cutanea tarda. Essensiell pulmonær hemosiderose. Akutt jernforgiftning. *Dialysepasienter* med påvist økt aluminiumavleiring. *Diagnostisk* ved patologisk jernopplagring, ved mistanke om økt aluminiumavleiring.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Deferoksamin kan gis som intramuskulær injeksjon, men vil som regel gi bedre effekt ved kontinuerlig og langsom intravenøs eller subkutan infusjon. Ved intravenøs eller subkutan tilførsel anvendes en 95 mg/ml oppløsning (500 mg oppløses i 5 ml sterilt vann). Oppløsningen er nær isoton og skal være klar og fargeløs/svak gul. Til intravenøs tilførsel bør utelukkende infusjon anvendes; 95 mg/ml oppløsningen fortynnes videre med isoton natriumklorid- eller glukoseoppløsning. Når deferoksamin benyttes i behandlingen av kroniske tilstander skal den vanligvis administreres sakte (s.c. eller i.v.) over 8-12 timer uavhengig av dose. Ved akutte tilstander trengs en mer aggressiv chelatering. Anbefalt doseringshastighet er da 15 mg/kg/time.

Patologisk innleiring av jern i vevet: Det anbefales at deferoksaminbehandlingen startes etter de første 10-15 blodoverføringene eller når klinisk monitorering viser tegn til kronisk jernoverskudd (dvs. serumferritinnivået ≥ 1000 ng/ml). Dosering og administrasjonsmåte tilpasses symptombildet. Laveste effektive dose bør benyttes. Utskillelse av jern i urinen måles daglig. Vanlig initialdose er 500 mg daglig med økende doser til ønsket jernutskillelse er nådd. Deretter bør jernutskillelse i urin måles med få ukers mellomrom. Vedlikeholdsdosen avhenger av pasientens jernekskresjonshastighet, vanligvis 20-60 mg/kg kroppsvekt. Pasienter med serumferritin under 2000 ng/mL trenger ca. 25 mg/kg/dag, og pasienter med 2000-3000 ng/mL serumferritin trenger ca. 35 mg/kg/dag. Individuell dosering tilpasses pasientens jernutskillelshastighet uavhengig av administrasjonsmåte. Subkutan infusjon ved hjelp av pumpe over en periode på 8-12 (ev. 24) timer anses å være effektivt og beleilig for ambulerende pasienter. Pumpen bør brukes 4-7 ganger per uke avhengig av alvorlighetsgrad. Intramuskulær administrering benyttes bare når subkutan infusjon, som er mer effektiv, ikke kan gis. Intravenøs infusjon kan også benyttes og kan gis sammen med blodoverføring. Kontinuerlig intravenøs infusjon kan gis via implantert intravenøst system til bruk ved behandling i hjemmet. Kontinuerlig intravenøs infusjon brukes bare til pasienter som ikke kan gis kontinuerlig subkutan

infusjon og til pasienter med hjerteproblemer sekundært til jernoverskuddet. Utskillelse av jern i urin bør overvåkes regelmessig slik at dosen ev. kan tilpasses.

Samtidig bruk av vitamin C: Pasienter med jernoverskudd utvikler vanligvis vitamin C mangel, trolig fordi vitaminet oksideres av jern. Etter første måned med chelatorbehandling kan derfor vitamin C bli gitt som tilleggsbehandling (se pkt. 4.4). Vitamin C øker jerntilgjengeligheten for chelatoren. Til voksne gis opp til 200 mg daglig fordelt på flere doser, 50 mg er generelt tilstrekkelig for barn under 10 år mens 100 mg gis til eldre barn. Større doser av vitamin C vil ikke øke ekskresjonen av jernkomplekset.

Eldre pasienter: Kliniske studier med Desferal inkluderte ikke et tilstrekkelig antall pasienter i alderen 65 år og eldre til å kunne avgjøre om denne gruppen responderer forskjellig sammenlignet med yngre personer. Generelt anbefales det forsiktighet ved dosevalg hos eldre pasienter, og vanligvis vil behandlingen startes i den lavere delen av doseringsskalaen. Dette av hensyn til økt forekomst av nedsatt lever-, nyre- eller hjertefunksjon samt annen sykdom eller samtidig bruk av andre legemidler i denne pasientgruppen (se pkt. 4.4 og 4.8).

Nedsatt leverfunksjon: Det er ikke gjort studier hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Akutt jernforgiftning: Behandling bør skje såvel peroralt som parenteralt. Etter maveskylling gis 5-10 g per os (innholdet i 10-20 hetteglass) oppløst i 50-100 mL sterilt vann (ev. gjennom en sonde). Nyten av peroral behandling er omdiskutert. For å eliminere absorbert jern bør deferoksamin gis intramuskulært eller intravenøst. Alle pasienter med serumjern over 500 µg/dL (89,5 µmol/L), pasienter med serumjern over 350 µg/dL (62,6 µmol/L) og tegn på fritt jern, samt pasienter med symptomer på akutt jernforgiftning der jernnivået i blod ikke er tilgjengelig, bør få deferoksamin intramuskulært eller intravenøst. Hvis pasienten er normotensiv, gis 1 g til barn og 2 g til voksne som en enkel intramuskulær injeksjon. Hvis pasienten er hypotensiv eller i sjokk, anbefales intravenøs administrering. Maks. hastighet for intravenøs administrering er 15 mg/kg/time, men total døgndose må ikke overstige 80 mg/kg. Administreringshastigheten bør reduseres så raskt situasjonen tillater det, vanligvis etter 4-6 timer. Behandlingen bør fortsette til jernnivået i serum er lavere enn total bindingskapasitet. Effekten av behandlingen avhenger av god diurese for å sikre at jernkomplekset ferrioksamin blir skilt ut. Hvis oliguri eller anuri utvikles, kan peritoneal dialyse, hemodialyse eller hemofiltrasjon bli nødvendig.

Aluminiumopplagring hos pasienter med terminal nyresvikt: Pasienter med symptomer eller organ dysfunksjon pga. aluminiumoverskudd bør behandles. Hos pasienter uten symptomer bør behandlingen vurderes hvis aluminiumnivået i serum holder seg over 60 ng/mL og Desferaltesten er positiv (se nedenfor), spesielt hvis benbiopsi viser aluminiumrelatert benskade. 5 mg/kg gis som en langsom intravenøs infusjon i løpet av de siste 60 minutter av dialysen. Etter 3 måneders behandling og 4 ukers utvasking bør en ny Desferaltest utføres. Hvis to påfølgende tester utført med en måneds mellomrom viser serumnivå av aluminium lavere enn 75 ng/mL over baseline, anbefales ikke ytterligere behandling. Pasienter på kontinuerlig ambulerende eller cyklisk peritoneal dialyse kan gis deferoksamin intramuskulært, som langsom intravenøs infusjon, subkutan eller intraperitonealt. Intraperitonealt anbefales. Deferoksamin bør gis en gang i uken i dosen 5 mg/kg før siste skift for dagen.

Desferaltest: Basert på at jern- og aluminiumsutskillelsen hos friske mennesker ikke kan økes over en viss mengde per dag ved tilførsel av Desferal.

1. Desferaltest for patologisk jernopplagring hos pasienter med normal nyrefunksjon:
Dersom patologisk jernopplagring foreligger kan dette utnyttes diagnostisk:
500 mg injiseres intramuskulært. Urinen samles i 6 timer, og jerninnholdet bestemmes.
Utskillelsen av 1-1,5 mg (18-27 µmol) i denne perioden tyder på en patologisk jernoppsamling.

Verdier over 1,5 mg (27 µmol) anses som avgjort patologisk. Testen forutsetter normal nyrefunksjon.

2. Desferal infusjonstest for aluminiumopplagring hos pasienter med terminal nyrefunksjon: Desferal infusjonstest anbefales hos pasienter med serumaluminium over 60 ng/mL sammen med serumferritin over 100 ng/mL. Baseline-nivået for aluminium bør bestemmes rett før hemodialyse. I løpet av de siste 60 minuttene av hemodialysen gis 5 mg/kg som langsom intravenøs infusjon. Ved start av neste hemodialyse (f.eks. 44 timer etter forrige deferoksamininfusjon) bestemmes serumaluminium en gang til. Desferaltesten anses å være positiv hvis økning i serumaluminium over baseline-nivået er over 150 ng/mL. En negativ test ekskluderer imidlertid ikke diagnosen aluminiumoverskudd.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, unntatt der desensibilisering er mulig.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Rask intravenøs infusjon: Rask intravenøs infusjon kan føre til hypotensjon og sjokk (inkl. symptomer som flushing, takykardi, sirkulatorisk kollaps og urtikaria).

Syns- og hørselsforstyrrelser: Høye doser av deferoksamin, spesielt hos pasienter med lavt ferritinnivå i plasma, kan medføre hørsels- og synsforstyrrelser (se pkt 4.8). Oftalmologisk og audiologisk kontroll anbefales før behandlingsstart og deretter hver 3. måned under behandlingen ved langvarig terapi, spesielt hvis serumferritin er lavt. Nyresviktpasienter som mottar vedlikeholdsdialyse og har lavt ferritinnivå, er spesielt utsatte for bivirkninger. Synsforstyrrelser er blitt rapportert etter enkeltdoser med deferoksamin. Risikoen for bivirkninger reduseres ved lavdosebehandling. Legemidlet må seponeres umiddelbart dersom hørsels- eller synsforstyrrelser oppstår. Behandlingen skal alltid foregå med nøye overvåkning av syn og hørsel.

Nedsatt nyrefunksjon: Hos pasienter med jernoverskudd og normal nyrefunksjon vil omkring halvparten av metallkomplekset skilles ut via nyrene. Deferoksamin må derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med nyresvikt. Jern- og aluminiumskompleksene som dannes med deferoksamin kan elimineres ved dialyse, hos pasienter med nyresvikt vil utskillelsen øke med dialyse.

Isolerte tilfeller av akutt nyresvikt har blitt rapportert (se også pkt. 4.8). Overvåking av endringer i nyrefunksjon (f.eks. økt serumkreatinin) bør overveies.

Veksthemming hos barn: Høydose deferoksaminbehandling samtidig med lave ferritinnivåer eller ung alder (< 3 år ved behandlingsstart) har vært assosiert med veksthemming. Man må skille på om veksthemming skyldes høye doser deferoksamin eller om den kommer av jernoverskuddet i seg selv. Vekt og lengdevekst bør undersøkes hver 3. måned hos barn som behandles med deferoksamin.

Akutt lungesviktsyndrom: Akutt lungesviktsyndrom (ARDS) er rapportert etter behandling med uvanlig høye intravenøse doser deferoksamin hos pasienter med akutte jernforgiftninger, samt hos pasienter med talassemi. Anbefalt dosering bør derfor ikke overskrides.

Infeksjoner: Pasienter med jernoverskudd er under behandling med deferoksamin særlig utsatt for infeksjoner med f.eks. *Yersinia enterocolitica* og *Yersinia pseudotuberculosis*. Ved feber kombinert med akutt enteritt/enterokolitt, faryngitt eller diffuse magesmerter bør behandlingen seponeres midlertidig mens bakteriologisk utredning og antibiotikabehandling gjennomføres. Deferoksaminbehandlingen kan gjenopptas når infeksjonen er over. Det har i sjeldne tilfeller vært rapportert om mucormycosis, noen med fatalt utfall, hos dialysepasienter som behandles med

deferoksamin. Ved symptomer på dette bør deferoksamin seponeres midlertidig mens mykologisk utredning og passende behandling gjennomføres umiddelbart. Utskillelse av jernkomplekset kan farge urinen rødbrun.

Nedsatt hjertefunksjon ved bruk av høye doser vitamin C: Hos pasienter med alvorlig kronisk jernoverskudd er det rapportert nedsatt hjertefunksjon etter samtidig behandling med deferoksamin og høye doser vitamin C (mer enn 500 mg daglig). Tilstanden var reversibel ved seponering av vitamin C.

Følgende forholdsregler bør tas ved samtidig behandling med deferoksamin og vitamin C: Vitamin C bør ikke gis til pasienter med hjertesvikt. Behandling med vitamin C bør startes opp først etter en måned med deferoksaminbehandling, og vitamin C bør bare gis dersom pasienten får deferoksamin regelmessig. Daglig dose bør ikke overstige 200 mg hos voksne, fordelt på flere doser og hjertefunksjonen bør kontrolleres under kombinasjonsbehandlingen.

Pasienter som behandles for kronisk aluminiumoverskudd: Hos pasienter med aluminiumrelatert encefalopati kan høye doser deferoksamin forverre nevrologiske lidelser (krampeanfallet), trolig pga. akutt økning av sirkulerende aluminium (se pkt. 4.8). Deferoksamin kan fremskynde starten på dialysedemens. Profylaktisk behandling med klonazepam kan gi beskyttelse. Behandling av aluminiumoverskudd kan føre til hypokalsemi og forverring av hyperparatyreoidisme.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig behandling med proklorperazin kan føre til midlertidig bevisstløshet. Samtidig behandling med deferoksamin og store doser vitamin C (mer enn 500 mg daglig) kan føre til nedsatt hjertefunksjon hos pasienter med alvorlig kronisk forhøyede jernlagre (se pkt 4.4). Tilstanden er reversibel ved seponering av vitamin C. Resultater fra gallium-67 undersøkelser kan bli misvisende pga. rask utskillelse av deferoksaminbundet gallium-67 i urin. Deferoksamin bør seponeres 48 timer før scintigrafi skal utføres.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er begrenset mengde data på bruk av deferoksamin hos gravide kvinner. De rapporter som foreligger om bruk av deferoksamin under graviditet tyder på liten risiko. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter ved doser toksisk for mordyret (se pkt. 5.3). Preparatet bør kun gis til gravide dersom den forventede nytten oppveier den potensielle risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om deferoksamin går over i morsmelk. Det er mulig at barn som ammes kan påvirkes. Preparatet bør derfor ikke brukes under amming, og det bør tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Desferal skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

I hvert enkelt tilfelle må fordelene for moren vurderes opp mot risikoen ved en eventuell graviditet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Legemidlet antas normalt ikke å påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienten bør informeres om at deferoksamin kan gi svimmelhet og tretthet, særlig i starten av behandlingen, som gjør at reaksjonsevnen kan nedsettes.

4.8 Bivirkninger

Bivirkningene er listet etter MedDRA systemorganklasser og frekvens. Følgende frekvensinndeling er brukt: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), inkludert isolerte tilfeller, ”ikke kjent” (når det ikke er mulig å med sikkerhet estimere frekvens av bivirkninger rapportert etter markedsføring fordi rapportene er fra en populasjon av ukjent størrelse).

Innen hver organklasse og frekvensgruppe er bivirkningene rangert etter avtagende alvorlighetsgrad.

Noen av symptomene som blir rapportert som bivirkninger kan også være en manifestasjon på den underliggende sykdommen (for høyt nivå av jern og/eller aluminium).

Tabell 1 Bivirkninger

Infeksiøse og parasitære sykdommer Sjeldne:	Mucormycosis (se pkt. 4.4).
Svært sjeldne:	Gastroenteritt Yersinia (se pkt. 4.4).
Sykdommer i blod og lymfatiske organer Svært sjeldne:	Blodsykdommer (inkl. trombocytopeni, leukopeni).
Forstyrrelser i immunsystemet Svært sjeldne:	Anafylaktisk sjokk, anafylaktiske reaksjoner, angionevrotisk ødem.
Nevrologiske sykdommer Vanlige: Svært sjeldne: Ikke kjent:	Hodepine. Nevrologiske forstyrrelser inkl. svimmelhet, fremskyndelse eller forverring av aluminiumrelatert dialyseencefalopati, perifer nevropati, parestesier (se pkt. 4.4). Krampeanfall (se spesielle merknader nedenfor).
Øyesykdommer Sjeldne:	Tap av syn, skotom, retinadegenerasjon, optisk nevritt, katarakt, nedsatt skarpsyn, tåkesyn, nattblindhet, synsfeltforstyrrelser, kromatopsi (forstyrrelser i fargesyn), uklarhet i hornhinnen (se pkt. 4.4 og spesielle merknader nedenfor).
Sykdommer i øre og labyrint Mindre vanlige:	Nevrosensorisk døvhhet, tinnitus (se pkt. 4.4 og spesielle merknader nedenfor).
Karsykdommer Sjeldne:	Hypotensjon, takykardi og sjokk dersom forsiktighetsregler for administrasjon ikke overholdes (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum Mindre vanlige: Svært sjeldne:	Astma. Akutt lungesvikt, lungeinfiltrat (se pkt. 4.4).
Gastrointestinale sykdommer Vanlige: Mindre vanlige: Svært sjeldne:	Kvalme. Brekninger, magesmerter. Diaré.
Hud- og underhudssykdommer	

Vanlige: Svært sjeldne:	Urticaria. Generalisert utslett.
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett Svært vanlige: Vanlige: Ikke kjent:	Artralgi, myalgi. Vekstretardasjon og sykdommer i bein (f.eks. metafyseal dysplasi) ved høye doser og bruk hos unge barn (se pkt. 4.4 og spesielle merknader nedenfor). Muskelspasmer.
Sykdommer i nyre og urinveier Ikke kjent:	Akutt nyresvikt, renal tubulær sykdom, økt kreatinin i blod (se pkt. 4.4 og 4.9).
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet Svært vanlige: Vanlige: Mindre vanlige:	Reaksjoner på injeksjonsstedet inkludert smerte, hovenhet, infiltrasjon, erytem, kløe og skorpedannelse (se spesielle merknader nedenfor). Feber. Reaksjoner på injeksjonsstedet, inkludert blemmer, ødem, brenning (se spesielle merknader nedenfor).

Spesielle merknader

Nevrosensorisk døvhets og tinnitus er mindre vanlig hvis dosene holdes innenfor retningslinjene, og hvis dosene reduseres når ferritinnivået synker (verdien av gjennomsnittlig daglig dose Desferal delt på ferritinnivået i plasma skal være mindre enn 0,025).

De forskjellige øyesykdommene er sjeldne, bortsett fra hvis det gis høye doser (se pkt. 4.4).

Vekstretardasjon og sykdommer i bein (f.eks. metafyseal dysplasi) er vanlig ved doser over 60 mg/kg, spesielt de som begynner med jern-chelatering i løpet av de tre første leveår. Ved doser på 40 mg/kg eller lavere er risikoen betydelig redusert.

På injeksjonsstedet er reaksjoner som smerte, hovenhet, infiltrasjon, erytem, kløe og skorpedannelse svært vanlig, mens blemmer, lokalt ødem, brenning er mindre vanlige reaksjoner. De lokale manifestasjonene kan være ledsaget av systemiske reaksjoner som artralgi/myalgi (svært vanlig), hodepine (vanlig), urticaria (vanlig), kvalme (vanlig), feber (vanlig), brekninger (mindre vanlig), magesmerter (mindre vanlig) eller astma (mindre vanlig).

Utskillelse av jernkompleks kan medføre rødbrun misfarging av urinen.

Krampeanfallet har hovedsakelig blitt rapportert hos dialysepasienter med for høyt nivå av aluminium (se pkt. 4.4).

Sjeldne tilfeller av økte transaminaser har blitt rapportert hos pasienter behandlet med Desferal. En årsakssammenheng med legemidlet er imidlertid ikke fastslått.

Pasienter som behandles for kronisk aluminiumoverskudd

Behandling av aluminiumoverskudd med Desferal kan føre til hypokalsemi og forverring av hyperparatyreoidisme (se pkt. 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å

melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer

Utsiktet administrering av en overdose eller intravenøs bolusadministrering/hurtig intravenøs administrering kan fremkalle symptomer som hypotensjon, takykardi, gastrointestinale forstyrrelser, forbigående tap av syn, afasi, agitasjon, hodepine, kvalme og bradykardi. Akutt nyresvikt er også rapportert (se pkt. 4.8).

Akutt lungesviktsyndrom er rapportert etter behandling med uvanlig høye intravenøse doser Desferal til pasienter med akutte jernforgiftninger, samt hos pasienter med talassemi (se også pkt. 4.4).

Behandling

Intet spesifikt antidot finnes. Deferoksamin bør seponeres og det bør gis symptomatisk behandling. Deferoksamin kan dialyseres.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: jernbindende stoffer, ATC-kode: V03A C01

Deferoksamin er en chelaterende substans med høy og spesifikk bindingsevne for treverdige jern og aluminium.. Affiniteten til toverdige kationer som Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} og Ca^{2+} er betydelig lavere. Kompleksdannelsen skjer i forholdet 1:1 på molar basis (dvs. 1 g deferoksamin binder henholdsvis 85 mg jern (III) og 41 mg Al^{3+}).

Tar opp fritt jern, enten i plasma eller i celler, og danner komplekset ferrioksamin. Den mengden ferrioksamin som skilles ut i urinen gjenspeiler omsetning av jern i plasma, mens fekal utskillelse av jern gjenspeiler intrahepatisk chelatering av jern. Deferoksamin kan binde jern fra ferritin og hemosiderin, men dette skjer relativt langsomt ved klinisk relevante konsentrasjoner av legemidlet. Jern fjernes derimot ikke fra hemoglobin, transferrin eller andre heminholdige substanser i kroppen. Deferoksamin kan mobilisere og binde aluminium og danner komplekset aluminoksamin. Kompleksene ferrioksamin og aluminoksamin skilles raskt og fullstendig ut. Dermed reduseres patologiske jern- eller aluminiumsavsetninger i organene.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Deferoksamin absorberes raskt etter intramuskulær bolus injeksjon eller subkutan infusjon, mens det absorberes dårlig fra mage-tarm ved peroral administrering. Etter inntak av 1 g av preparatet var den absolutte biotilgjengeligheten mindre enn 2%.

Distribusjon

Maks. konsentrasjon i plasma hos friske frivillige 30 min. etter intramuskulær injeksjon av 10 mg/kg ble målt til å være 15,5 $\mu\text{mol/L}$ (8,5 $\mu\text{g/mL}$). 1 time etter injeksjon var maks.konsentrasjon av ferrioksamin 3,7 $\mu\text{mol/L}$ (2,3 $\mu\text{g/mL}$). Etter intravenøs infusjon av 2 g (omkring 29 mg/kg) deferoksamin over 2 timer til friske frivillige, oppnådde man en gjennomsnittlig "steady state" konsentrasjon på 30,5 $\mu\text{mol/L}$. Gjennomsnittlig distribusjon er svært rask med halveringstid på 0,4 timer. Mindre enn 10% av deferoksamin er bundet til serumproteiner *in vitro*.

Biotransformasjon

Det ble isolert 4 metabolitter i urin hos pasienter med jernoverskudd. Biotransformeringen av deferoksamin til sure metabolitter skjer ved transaminering og oksidering samt ved beta-oksidering. Dekarboksylering og N-hydroksylering gir nøytrale metabolitter.

Eliminasjon

Utskillelsen av deferoksamin er bifasisk etter intramuskulær injeksjon og skjer vesentlig via nyrene som ferrioksamin, aluminoksamin, deferoksamin resp. dets metabolitter. Tilsynelatende terminal halveringstid er 6 timer. En liten del utskilles i fæces. 6 timer etter injeksjon gjenfinnes 22% av dosen i urin som deferoksamin og 1% som feroksamin.

Pasientkarakteristika

I pasienter med hemokromatose ble maks. plasmakonsentrasjon 1 time etter intramuskulær injeksjon av 10 mg/kg deferoksamin målt å være 7,0 µmol/L (3,9 µg/mL) for deferoksamin og 15,7 µmol/L (9,6 µg/mL) for feroksamin. Hos disse pasientene var halveringstiden for deferoksamin og feroksamin henholdsvis 5,6 og 4,6 timer. 6 timer etter injeksjonen var 17% av dosen utskilt i urin som deferoksamin og 12% som feroksamin.

Pasienter med talassemi hadde en plasma steady state av deferoksamin på 7,4 µmol/L (4,1 µg/mL) etter kontinuerlig infusjon av 50 mg/kg/24 t deferoksamin. Elimineringen av deferoksamin var bifasisk med gjennomsnittlig distribusjons halveringstid på 0,28 timer og terminal halveringstid på 3 timer. Total plasma clearance var 0,5 L/t/kg og distribusjonsvolumet ved steady-state ble estimert til å være 1,35 L/kg.

Dialysepasienter med nyresvikt fikk en plasmakonsentrasjon på 152 µmol/L (85,2 µg/mL) etter administrering av 40 mg/kg deferoksamin intravenøst over 1 time, når infusjonen ble gitt mellom dialysene. Plasmakonsentrasjonen av deferoksamin var 13-27% lavere når infusjonen ble gitt under dialysen. I alle forsøkene var konsentrasjonen av feroksamin omkring 7,0 µmol/L (4,3 µg/mL) og for aluminoksamin 2-3 µmol/L (1,2-1,8 µg/mL). Etter at infusjonen var avsluttet ble plasmakonsentrasjonen av deferoksamin raskt redusert med en halveringstid på 20 minutter. En mindre fraksjon av dosen ble eliminert med en lengre halveringstid på 14 timer.

Plasmakonsentrasjonen av aluminoksamin fortsatte å øke opp til 48 timer etter infusjonen, og nådde verdier på omkring 7,0 µmol/L (4,0 µg/mL). Etter dialyse falt plasmakonsentrasjonen av aluminoksamin til 2,2 µmol/L (1,3 µg/mL).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Subkutan administrering av høye doser deferoksamin til rotter, hunder og katter i flere uker forårsaket linsefordunkling og katarakt.

Mutagenitet

Det foreligger ingen bevis på mutagen eller gentoksisk effekt in vitro (Ames test) eller in vivo (mikronukleus test i rotter).

Karsinogenitet

Det er ikke utført langtidsstudier av karsinogenitet.

Teratogenitet

Deferoksamin viste ingen teratogene effekter i rotte eller mus mens i kanin ble det vist misdannelser i skjelett ved in utero administrering av deferoksamin i doser som også var toksiske for moren (se pkt. 4.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Desferal er uforlikelig med heparinoppløsninger for injeksjon.

Fysiologisk natriumkloridoppløsning (0,9%) bør ikke brukes som oppløsningsmiddel for tørrstoffet, men kan benyttes til videre fortynning etter at pulveret er løst i vann til injeksjon.

6.3 Holdbarhet

36 måneder. Etter tilberedning bør oppløsningen brukes umiddelbart (behandlingen bør startes innen 3 timer). Dersom tilberedning skjer under godkjente aseptiske forhold kan oppløsningen oppbevares ved romtemperatur i inntil 12 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25°C.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver pakning inneholder 10 stk. hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ved parenteral administrering bør en 95 mg/ml oppløsning, laget med vann til injeksjon, brukes. Ved intramuskulær injeksjon kan det være nødvendig å bruke høyere konsentrasjon. Instruksjon for tilberedelse er angitt i tabell 2 og 3 (for henholdsvis subkutan/intravenøs bruk og intramuskulær bruk). Den angitte mengden vann til injeksjonsvæsker tilføres hetteglasset med Desferal pulver og det hele blandes godt. Bare klare og fargeløse til svakt gule oppløsninger skal brukes (se også pkt. 4.4).

Tabell 2: Tilberedelse for subkutan og intravenøs administrasjon

REKONSTITUER DESFERAL MED STERILT VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER			
Størrelse på hetteglass	Mengde sterilt vann til injeksjon som trengs for rekonstituering	Totalt innhold av legemiddel etter rekonstituering	Endelig konsentrasjon per ml etter rekonstituering
500 mg	5,0 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml

Tabell 3: Tilberedelse for intramuskulær administrasjon

REKONSTITUER DESFERAL MED STERILT VANN TIL INJEKSJONSVÆSKER			
Størrelse på hetteglass	Mengde sterilt vann til injeksjon som trengs for rekonstituering	Totalt innhold av legemiddel etter rekonstituering	Endelig konsentrasjon per ml etter rekonstituering
500 mg	2,0 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml

Desferal 95 mg/ml etter rekonstituering kan fortynnes videre med vanlige infusjonsløsninger (som f.eks. NaCl 0,9%, glukose 5%, Ringer's oppløsning, Ringer-laktatoppløsning og oppløsninger til peritoneal dialyse).

For Desferal infusjonstest og ved behandling av kronisk aluminiumsavleiring er 5,3 ml Desferal løsning i 500 mg hetteglass en passende dose (5 mg/kg) for en pasient som veier 100 kg. Ut i fra pasientens kroppsvekt måler man opp riktig mengde Desferal oppløsning fra hetteglasset og overfører til 150 mL 0,9% NaCl oppløsning.

Oppløst Desferal kan også tilføres til dialysevæske for intraperitoneal administrering for pasienter i peritonealdialyse.

Administrering av Desferal ved bruk av infusjonspumpe til pasienter med kronisk jernopplagring er beskrevet nedenfor:

1. Trekk opp vann til injeksjon i sprøyten.
2. Gummiproppen på hetteglasset desinfiseres med alkohol før innholdet i sprøyten tilsettes hetteglasset.
3. Hetteglasset rystes grundig til alt legemidlet er oppløst.
4. Oppløsningen trekkes opp i sprøyten.
5. Forlengelsesslangen settes fast til sprøyten og slangen festes til sommerfuglkanylen. Det tomme rommet i slangen fylles med løsningen fra sprøyten.
6. Sprøyten plasseres i infusjonspumpen.
7. Ved infusjon festes sommerfuglkanylen under huden på mage, arm, øvre del av leggen eller lår. Det er viktig å først rengjøre huden godt med alkohol. Kanylespissen beveges fritt når kanylen berøres. Dersom den ikke beveger seg fritt er kanylespissen for nærme huden. Prøv igjen på et nytt sted etter rengjøring med alkohol.
8. Nålen festes med tape.
9. Pasienten vil vanligvis bære pumpen på kroppen ved å bruke et belte eller skulderstropp. Mange pasienter foretrekker at administreringen skjer over natten.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Novartis Norge AS, Postboks 4284 Nydalen, 0401 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

MTnr. 4668

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 19.06.1963

Dato for siste fornyelse: 19.06.2008

10. OPPDATERINGSDATO

14.06.2017