

Desferal
(mesilato de desferroxamina)

Novartis Biociências SA
Pó liofilizado para solução injetável
500 mg

DESFERAL®

mesilato de desferroxamina

APRESENTAÇÃO

Desferal® 500 mg – embalagem contendo 5 frascos-ampolas com pó liofilizado para solução injetável + 5 ampolas-diluentes.

**VIA INTRAVENOSA / INTRAMUSCULAR / SUBCUTÂNEA
USO ADULTO e PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco-ampola de Desferal® contém 500 mg de mesilato de desferroxamina na forma liofilizada e cada ampola-diluyente contém 5 mL de água parainjetáveis.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES****1. Para fins terapêuticos**

Tratamento monoterápico de quelação de ferro para acúmulo crônico de ferro, como por exemplo:

- Hemossiderose transfusional, como observado na talassemia maior, anemia sideroblástica, anemia hemolítica autoimune e outras anemias crônicas;
- Hemocromatose idiopática (primária) em pacientes nos quais transtornos concomitantes (ex.: anemia severa, doença cardíaca, hipoproteïnemia) impedem a flebotomia;
- Acúmulo de ferro associado à porfiria cutânea tardia em pacientes incapazes de tolerar flebotomia.

Tratamento de intoxicação aguda por ferro.

Tratamento do acúmulo crônico de alumínio, em pacientes com insuficiência renal terminal (em diálise de manutenção), portadores de:

- Doença óssea relacionada ao alumínio;
- Encefalopatia por diálise; ou
- Anemia relacionada ao alumínio.

2. Para fins de diagnóstico

No diagnóstico do acúmulo de ferro ou alumínio.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Estudos Clínicos**

A desferroxamina foi utilizada como comparador em um estudo clínico randomizado, de um ano, que investigou o uso de outro quelante de ferro (deferassirox) em pacientes portadores de betatalassemia e hemossiderose transfusional. Um total de 290 pacientes foram tratados com desferroxamina subcutânea, iniciando com doses de 20 até 60 mg/kg cinco dias por semana. O estudo mostrou um efeito dose-dependente da desferroxamina nos níveis séricos de ferritina, na concentração de ferro no fígado e na taxa de excreção de ferro.

A desferroxamina também foi utilizada como comparador em um segundo estudo, aberto, randomizado, de um ano, que investigou o uso de deferassirox em pacientes com anemia falciforme e hemossiderose transfusional. Um total de 63 pacientes foram tratados com desferroxamina subcutânea, iniciando com doses de 20 até 60 mg/kg por pelo menos cinco dias por semana. Ao final do estudo, a alteração média na concentração de ferro no fígado foi -0,7 mg Fe/g de peso seco.

Referências bibliográficas:

Report C1CL670A0107 - A randomized, comparative, open-label phase III trial on efficacy and safety of long-term treatment with ICL670 (5 to 40 mg/kg/day) in comparison with deferoxamine (20 to 60 mg/kg/day) in β -thalassemia patients with transfusional hemosiderosis. 04 Mar 05. [209]

Report C1CL670A0109 - A randomized, multicenter, open label, phase II study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and the effects on liver iron concentration of repeated doses of 10 mg/kg/day of ICL670 relative to deferoxamine in sickle cell disease patients with transfusional hemosiderosis. 21 Dec 05. [210]

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapêutico

Agente quelante (código ATC: V03AC01).

Mecanismo de ação

A desferroxamina (DFO) forma complexos predominantemente com ferro férrico e com íons trivalentes de alumínio: as constantes de formação dos complexos são 10^{31} e 10^{25} , respectivamente. A afinidade da DFO para íons divalentes tais como Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} é substancialmente menor (constantes de formação de complexos de 10^{14} ou menores). A quelação ocorre em base molar de 1:1, de modo que 1 g de DFO pode, teoricamente, ligar-se a 85 mg de ferro férrico ou 41 mg de Al^{3+} .

Em decorrência de suas propriedades quelantes, a DFO é capaz de captar o ferro livre, encontrado tanto no plasma como nas células, dando origem ao complexo ferrioxamina (FO). A excreção urinária de ferro do FO é predominantemente um reflexo do ferro derivado do turnover (quantidade metabolizada) plasmático, enquanto que o ferro fecal reflete, principalmente, a quelação intra-hepática de ferro. O ferro pode ser quelado a partir da ferritina e da hemossiderina, mas a quelação é relativamente lenta em concentrações clinicamente relevantes de DFO. Entretanto, a DFO não remove o ferro da transferrina, da hemoglobina ou de outras substâncias contendo grupo heme.

A DFO pode também mobilizar e quelar o alumínio, formando um complexo aluminioxamina (AIO).

Farmacodinâmica

Uma vez que os complexos com ferro e alumínio são completamente excretados, a DFO promove a excreção de ferro e alumínio através da urina e das fezes, reduzindo assim os depósitos patológicos de ferro ou de alumínio nos órgãos.

Farmacocinética**- Absorção**

A desferroxamina é rapidamente absorvida após a injeção intramuscular em bolus ou a infusão subcutânea lenta, mas pouco absorvida a partir do trato gastrointestinal, na presença de mucosa intacta. A biodisponibilidade absoluta é menor do que 2% após a administração oral de 1g da desferroxamina.

Durante a diálise peritoneal, a desferroxamina é absorvida se administrada no fluido de diálise.

- Distribuição

Em voluntários sadios, as concentrações plasmáticas máximas de 15,5 micromol/L (8,7 mcg/mL) foram registradas trinta minutos após uma injeção intramuscular de 10 mg/kg de DFO. Uma hora após a injeção, a concentração máxima de ferroxamina foi de 3,7 micromol/L (2,3 mcg/mL). Concentrações de DFO de 30,5 micromol/L são alcançadas no steady state (estado de equilíbrio) após infusão intravenosa de 2 g (cerca de 29 mg/kg) de desferroxamina em voluntários sadios, por um período superior a 2 horas; a distribuição de DFO é muito rápida com uma meia-vida de distribuição média de 0,4 horas. Menos de 10% da DFO liga-se a proteínas séricas in vitro.

- Biotransformação

Quatro metabólitos da DFO foram isolados e identificados na urina de pacientes com acúmulo de ferro. Observou-se a ocorrência das seguintes reações de biotransformação com a DFO: transaminação e oxidação, resultando em um metabólito ácido; betaoxidação, também resultando em um metabólito ácido; descarboxilação e N-hidroxilação, resultando em metabólitos neutros.

- Eliminação

Tanto a DFO como a FO apresenta eliminação bifásica após injeção intramuscular em voluntários sadios. A meia-vida de distribuição aparente para a DFO é de 1 hora e para a FO é de 2,4 horas. A meia-vida terminal aparente é de 6 horas para ambas. Da dose injetada, 22% aparecem na urina, 6 horas após a injeção, como DFO e 1% como FO.

- Características em pacientes

Em pacientes portadores de hemocromatose, os níveis plasmáticos máximos de 7,0 micromol/L (3,9 mcg/mL) foram registrados para a DFO e 15,7 micromol/L (9,6 mcg/mL) para a FO, uma hora após a injeção intramuscular de DFO de 10 mg/kg. Esses pacientes eliminaram a DFO e a FO com meias-vidas de 5,6 e 4,6 horas, respectivamente. Seis horas após a injeção, 17% da dose foi excretada através da urina como DFO e 12% como FO.

Em pacientes com talassemia, a infusão intravenosa contínua de 50 mg/kg/24 horas de DFO resultou em níveis plasmáticos de DFO equivalentes a 7,4 micromol/L (4,1 mcg/mL) no estado de equilíbrio. A eliminação de DFO do plasma foi bifásica, com meia-vida média de distribuição média de 0,28 horas e uma meia-vida terminal aparente de 3,0

horas. A depuração plasmática total foi de 0,5 L/h/kg e o volume de distribuição no estado de equilíbrio foi estimado em 1,35 L/kg. A exposição ao principal metabólito ligante do ferro foi ao redor de 54% da exposição ao DFO, em termos de AUC (área sob a curva). A meia-vida de eliminação monoexponencial aparente do metabólito foi de 1,3 horas. Em pacientes dialisados por insuficiência renal, que receberam 40 mg/kg de DFO por infusão i.v. durante uma hora, a concentração plasmática ao final da infusão foi de 152 micromol/L (85,2 mcg/mL), quando a infusão foi administrada no intervalo das sessões de diálise. Quando a infusão foi administrada durante a diálise, as concentrações plasmáticas de DFO estiveram entre 13% e 27% mais baixas. As concentrações de FO foram, em todos os casos, de aproximadamente 7,0 micromol/L (4,3 mcg/mL) e para AIO de 2-3 micromol/L (1,2-1,8 mcg/mL). Após a descontinuação da infusão, a concentração plasmática de DFO diminuiu rapidamente, com uma meia-vida de 20 minutos. Uma fração menor da dose foi eliminada com meia-vida maior (de 14 horas). As concentrações plasmáticas de AIO continuaram a aumentar até 48 horas após a infusão e atingiram valores de aproximadamente 7 micromol/L (4 mcg/mL). Após a diálise, a concentração plasmática de AIO diminuiu para 2,2 micromol/L (1,3 mcg/mL).

Dados de segurança pré-clínicos

A administração subcutânea de doses altas de DFO em ratos, cachorros e gatos, por várias semanas, causou opacidade do cristalino com formação de catarata.

DFO não mostrou efeitos genotóxicos/mutagênicos evidentes em ensaios in vitro (teste de Ames) e no ensaio in vivo (teste de micronúcleos em ratos). Estudos de carcinogenicidade a longo prazo não foram realizados.

A DFO não foi teratogênica em ratos e camundongos. Em fetos de coelhos que foram expostos no útero a doses tóxicas para a mãe, foram encontradas algumas malformações no esqueleto axial. Embora os resultados deste estudo sejam considerados de caráter preliminar, a teratogenicidade induzida pela DFO em coelhos não pode ser excluída sob as condições experimentais empregadas (vide “Gravidez e lactação”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida à substância ativa de Desferal[®], exceto quando for possível a dessensibilização bem sucedida.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Infusão intravenosa rápida

A infusão intravenosa rápida pode provocar hipotensão e choque (ex.: rubor, taquicardia, colapso circulatório e urticária).

Comprometimento visual e auditivo

Altas doses de Desferal[®], especialmente em pacientes com baixos níveis plasmáticos de ferritina, podem levar a transtornos da visão e audição (vide “Reações adversas”). Pacientes com insuficiência renal que estejam em diálise de manutenção e tenham baixos níveis de ferritina são particularmente propensos a reações adversas; sintomas visuais têm sido relatados após doses únicas de Desferal[®]. O risco de reações adversas é reduzido, quando se emprega terapia de baixas doses. Se ocorrerem distúrbios visuais ou auditivos, o tratamento com Desferal[®] deve ser imediatamente descontinuado. As alterações induzidas por Desferal[®] são normalmente reversíveis, se identificadas precocemente. O tratamento com Desferal[®] pode ser retomado posteriormente com dose reduzida e estrito monitoramento das funções auditiva e visual.

Testes oftalmológicos e auditivos especializados são recomendados antes do início do tratamento com Desferal[®] e, depois disso, em intervalos regulares (a cada três meses), particularmente se os níveis de ferritina estiverem baixos. Os riscos de anormalidades audiométricas podem ser reduzidos em pacientes com talassemia se a relação entre a dose média diária (mg/kg) de Desferal[®] dividida pela ferritina sérica (microgramas/L) for mantida abaixo de 0,025.

Insuficiência renal

Aproximadamente metade do complexo metálico é excretado através dos rins, em pacientes com acúmulo de ferro e função renal normal. Desta forma, deve-se ter cuidado em pacientes com insuficiência renal grave. Os complexos de ferro e alumínio da desferroxamina são dialisáveis; sua eliminação será aumentada através de diálise em pacientes com insuficiência renal.

Casos isolados de insuficiência renal aguda têm sido relatados (vide também em “Reações adversas”). O monitoramento dos pacientes em relação a mudanças na função renal (por exemplo, aumento na creatinina sérica) deve ser considerado.

Pacientes pediátricos: retardo no crescimento

Pacientes com baixos níveis séricos de ferritina em altas doses de Desferal[®], ou pacientes jovens (menores de três anos no início de tratamento) têm sido associados com retardo no crescimento (vide “Posologia e modo de usar”). O retardo no crescimento se associado a doses excessivas de Desferal[®] deve ser distinguido do retardo no crescimento resultante do acúmulo de ferro. O retardo no crescimento pelo uso de Desferal[®] é raro se a dose for mantida abaixo de 40 mg/kg.

Se o retardo no crescimento tiver sido associado a doses acima desse valor, então a redução da dose pode resultar em um retorno da velocidade de crescimento, porém, a altura prevista do adulto não será atingida. Pacientes pediátricos que recebem Desferal® devem ser monitorados quanto ao peso corporal e crescimento longitudinal a cada três meses.

Síndrome da angústia respiratória aguda

A síndrome da angústia respiratória aguda tem sido descrita acompanhando tratamento com doses i.v. excessivamente altas de Desferal® em pacientes com intoxicação aguda por ferro e, também, em pacientes talassêmicos. As doses diárias recomendadas não devem, portanto, ser excedidas.

Infecções

Foi relatado, em pacientes com acúmulo de ferro, que Desferal® aumenta a suscetibilidade a infecções, por exemplo, por *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*. Se um paciente sob tratamento com Desferal® apresentar febre acompanhada de enterite/enterocolite aguda, dor abdominal difusa ou faringite, o tratamento deverá ser temporariamente descontinuado, efetuados testes bacteriológicos e iniciada imediatamente terapia com antibiótico adequado. O tratamento com Desferal® poderá ser reiniciado após a resolução da infecção.

Foram relatados casos muito raros de mucormicose, em pacientes que recebem Desferal® por acúmulo de alumínio e/ou ferro, sendo alguns destes fatais. Se ocorrer algum dos sinais ou sintomas suspeitos, imediatamente Desferal® deve ser descontinuado, efetuados testes micológicos e instituído tratamento apropriado. A mucormicose pode ocorrer também em pacientes que não estejam recebendo Desferal®, indicando que outros fatores (tais como diálise, diabetes mellitus, transtorno do equilíbrio ácido-base, malignidades hematológicas, medicamentos imunossupressores ou comprometimento do sistema imunológico) podem exercer influência no desenvolvimento dessa infecção.

Coloração da urina

A excreção do complexo de ferro pode causar coloração marrom-avermelhada na urina.

Insuficiência cardíaca com altas doses de vitamina C

Em pacientes com acúmulo grave e crônico de ferro, tem sido relatada a debilitação da função cardíaca em tratamento concomitante com altas doses de Desferal® e altas doses de vitamina C (mais que 500 mg diários). A disfunção cardíaca foi revertida quando a vitamina C foi descontinuada. As seguintes precauções devem ser adotadas quando Desferal® e vitamina C forem utilizadas concomitantemente:

- Suplementos de vitamina C não devem ser administrados a pacientes com insuficiência cardíaca;
- Iniciar o tratamento com vitamina C somente após um mês de tratamento regular com Desferal®;
- Administrar vitamina C apenas se o paciente estiver recebendo Desferal® regularmente, idealmente, logo após acionar a bomba;
- Não exceder uma dose diária de 200 mg de vitamina C, administrados em doses fracionadas;
- É recomendável o monitoramento da função cardíaca durante a terapia combinada.

Pacientes tratados por sobrecarga crônica de alumínio

Em pacientes portadores de encefalopatia relacionada com alumínio, altas doses de Desferal® podem exacerbar a disfunção neurológica (convulsões), provavelmente em decorrência do aumento agudo do alumínio circulante. (vide “Reações adversas”). Desferal® pode precipitar o início da **síndrome diálise-demência**. Relatou-se que um pré-tratamento com clonazepam previne essa deterioração neurológica. O tratamento da sobrecarga de alumínio pode, também, resultar em hipocalcemia e agravamento de hiperparatireoidismo.

Instruções de uso e manuseio

Desferal® não deve ser administrado em doses maiores do que as recomendadas. O medicamento não deve ser utilizado em concentrações maiores que 95 mg/mL quando administrado por via subcutânea, pois isso aumenta o risco de reação local através da via subcutânea (vide “Posologia e modo de usar - Instruções de uso/manuseio”). Quando a via intramuscular for a única opção, pode ser necessário o uso de concentrações maiores para facilitar a injeção. Na concentração recomendada de 95 mg/mL, a solução reconstituída apresenta-se límpida e incolor a levemente amarelada. Apenas soluções límpidas devem ser utilizadas. Soluções opacas ou turvas devem ser descartadas. O devido cuidado deve ser tomado com a técnica de aplicação. Para infusão subcutânea a agulha não deve ser inserida muito próximo à derme.

Gravidez e lactação

- Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de desferroxamina em pacientes grávidas. Estudos em animais (coelhos) demonstraram toxicidade reprodutiva/teratogenicidade (vide “Dados de segurança pré-clínicos”). O risco para o

feto/mãe é desconhecido. A desferroxamina deve ser utilizada durante a gravidez apenas se o benefício esperado superar o risco potencial para o feto.

Este medicamento pertence à categoria de risco na gravidez C.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

- Mulheres com potencial para engravidar

Em cada caso, deve-se ponderar os benefícios para a mãe contra os riscos para a criança.

- Lactação

Não se sabe se a desferroxamina passa para o leite materno. Devido a muitos fármacos serem excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves em recém-nascidos/crianças lactentes, deve-se decidir entre se abster da amamentação ou se abster de utilizar o medicamento, levando em conta a importância do medicamento para a mãe.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas

Os pacientes com manifestações como tontura ou outros transtornos do sistema nervoso central, ou visão e audição comprometidas devem abster-se de dirigir veículos e/ou operar máquinas (vide “Reações adversas”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O tratamento concomitante com Desferal® e proclorperazina, um derivado da fenotiazina, pode conduzir a um prejuízo temporário de consciência.

Em pacientes com doença de acúmulo de ferro crônica e grave, submetidos a tratamento combinado com Desferal® e doses elevadas de vitamina C (acima de 500 mg/dia), constatou-se uma deterioração da função cardíaca (vide “Advertências e precauções”), tal deterioração mostrou-se reversível quando a vitamina C foi retirada.

Os resultados de contraste com gálio-67 podem ser distorcidos em função da rápida excreção urinária de gálio-67 ligado ao Desferal®. É recomendável a descontinuação de Desferal® com 48 horas de antecedência à cintilografia.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

O frasco-ampola contendo o liofilizado deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C).

O prazo de validade é de 48 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, manter em temperatura ambiente por no máximo 24 horas. Frasco-ampola para uso único. O produto deve ser usado imediatamente depois de reconstituído (o começo do tratamento deve ser em 3 horas). Quando a reconstituição é feita sob condições assépticas validadas, o produto pode ser armazenado por um período máximo de 24 horas em temperatura ambiente, antes da administração.

Aspecto físico

Liofilizado branco a quase branco em frasco de vidro incolor. Na concentração recomendada de 10%, a solução feita é incolor a ligeiramente amarelada. A solução deve ser límpida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Instruções de uso/manuseio

Quando administrado por via parenteral, Desferal® deve ser utilizado como solução a 95 mg/mL em água para injetáveis. A preparação do pó para solução para injeção é dada nas Tabelas 1 e 2, para administração subcutânea, intravenosa e intramuscular, respectivamente. Após a quantidade adequada de água para injetáveis ser injetada no frasco contendo Desferal® pó, agitar bem o frasco. Somente soluções límpidas e incolores a levemente amareladas devem ser utilizadas (vide “Advertências e precauções”).

Tabela 1: Preparação para administrações subcutânea e intravenosa

RECONSTITUIÇÃO DE DESFERAL® COM ÁGUA ESTÉRIL PARA INJETÁVEIS			
Frasco-ampola	Quantidade de água estéril para injetáveis necessária para reconstituição	Quantidade total do medicamento, após reconstituição	Concentração final por mL, após reconstituição
500 mg	5 mL	500 mg/5,3 mL	95 mg/mL

Tabela 2: Preparação para administração intramuscular

RECONSTITUIÇÃO DE DESFERAL® COM ÁGUA ESTÉRIL PARA INJETÁVEIS			
Frasco-ampola	Quantidade de água estéril para injetáveis necessária para reconstituição	Quantidade total do medicamento, após reconstituição	Concentração final por mL, após reconstituição
500 mg	2 mL	500 mg/2,35 mL	213 mg/mL

A solução de Desferal® a 95 mg/mL, após a reconstituição, pode ser diluída posteriormente em soluções habitualmente utilizadas em infusões (cloreto de sódio 0,9%, glicose 5%, solução de Ringer, solução de Ringer lactato, solução de diálise peritoneal,

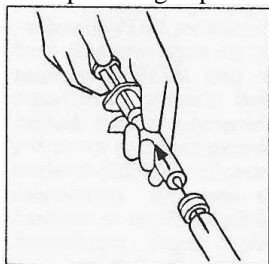
Quando administrado por via intramuscular o volume pode ser reduzido chegando-se a uma concentração máxima de 25% (2 mL de diluente por frasco de 500 mg). Caso o local da aplicação ainda não permita a administração deste volume, a dose deve ser administrada em dois ou mais locais no músculo.

Para o teste de infusão de Desferal® e para o tratamento de acúmulo crônico de alumínio, os 5,3 mL de solução de Desferal® no frasco-ampola de 500 mg é uma dose adequada (5 mg/kg) para um paciente com 100 kg de peso corpóreo. De acordo com o peso corpóreo real do paciente, a quantidade adequada de solução de Desferal® é retirada do frasco-ampola e adicionada à 150 mL de solução salina a 0,9% (solução de cloreto de sódio).

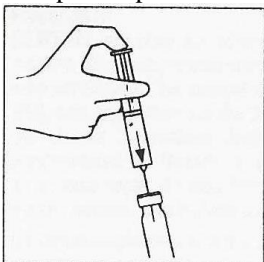
Desferal® dissolvido pode também ser acrescentado ao fluido de diálise e administrado por via intraperitoneal em pacientes sob DPAC ou DPCC.

A utilização de Desferal® por meio de bomba portátil de infusão, em casos de acúmulo crônico de ferro, é descrita a seguir:

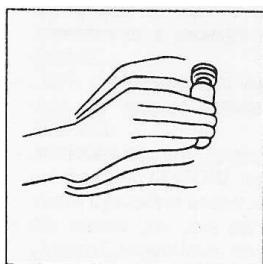
1 - Aspirar a água para injetáveis utilizando-se uma seringa.



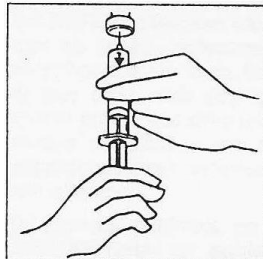
2 - Após limpar com álcool a rolha de borracha do frasco de Desferal®, injetar o conteúdo da seringa no frasco.



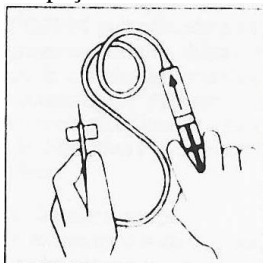
3 - Agitar o frasco cuidadosamente para dissolver completamente o pó.



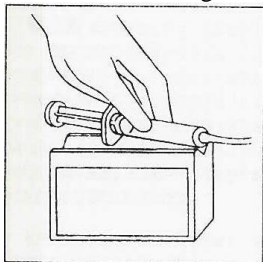
4 - Aspirar a solução obtida para a seringa.



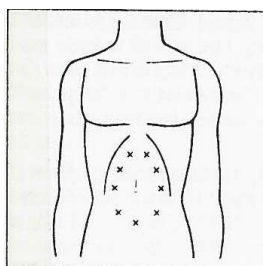
5 - Fixar o tubo de extensão à seringa, conectar o tubo de extensão à agulha tipo butterfly (borboleta), e então completar o espaço vazio do tubo com solução da seringa.



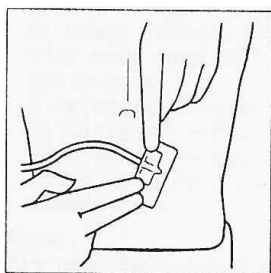
6 - Colocar a seringa na bomba de infusão.



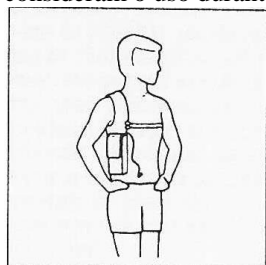
7 - Para infusão, a agulha tipo butterfly deve ser inserida sob a pele do abdômen, do braço ou da coxa. É importante primeiro limpar a pele cuidadosamente com álcool e em seguida inserir a agulha com firmeza até as abas, sob uma dobra, beliscando-a com a outra mão. A ponta da agulha deve mover-se livremente, quando a agulha for balanceada. Se isso não ocorrer, é sinal de que a ponta da agulha deve estar muito próxima à pele. Repetir a inserção da agulha em outro local, após limpá-la com álcool.



8 - Fixar então a agulha na posição, com auxílio de uma fita.



9 - Os pacientes normalmente adaptam a bomba ao corpo com uma cinta ou com alça a tiracolo. Muitos pacientes consideram o uso durante a noite o mais conveniente.



Incompatibilidades

- Solução injetável de heparina;
- Solução fisiológica salina (0,9%): não deve ser utilizada como solvente para o liofilizado, mas depois da reconstituição da solução de Desferal® com água para injetáveis, pode-se utilizar a solução fisiológica salina para diluições posteriores.

Posologia

Tratamento da sobrecarga crônica de ferro

O principal objetivo da terapia de quelação no tratamento do acúmulo de ferro, em pacientes bem controlados, é manter o equilíbrio do ferro e prevenir a hemossiderose, ao passo que em pacientes com sobrecarga, o equilíbrio negativo do ferro é desejável, a fim de se reduzir a deposição elevada de ferro e prevenir os efeitos tóxicos desse metal.

Crianças e adultos

A terapia com Desferal® deve ser iniciada após as 10 a 20 primeiras transfusões sanguíneas ou quando houver evidências, a partir do monitoramento clínico, de que a sobrecarga crônica de ferro está presente (ex.: nível sérico de ferritina > 1.000 ng/mL). O retardo no crescimento pode resultar do acúmulo de ferro ou de doses excessivas de Desferal®. Se a quelação for iniciada em pacientes menores de três anos de idade, o crescimento deve ser monitorado com cuidado e a dose diária média não deve exceder 40 mg/kg.

A dosagem e modo de administração podem ser determinados individualmente e adaptados durante a terapia, baseados na gravidade da sobrecarga de ferro no paciente. A fim de se avaliar a resposta à terapia de quelação, a excreção urinária de ferro em 24 horas pode inicialmente ser monitorada diariamente e estabelecida a resposta ao aumento das doses de Desferal®. Uma vez estabelecida a dose apropriada, as taxas de excreção de ferro pela urina devem ser avaliadas em intervalos de algumas semanas. Alternativamente, a dose diária média pode ser ajustada baseada nos níveis de ferritina, a fim de manter um índice terapêutico abaixo de 0,025 (ou seja, a dose diária média (mg/kg) de Desferal® dividida pelo nível de ferritina sérica (mcg/L) deve ser inferior a 0,025). O índice terapêutico é uma ferramenta valiosa para proteger o paciente do excesso de quelação, mas não é um substituto para o monitoramento clínico cuidadoso.

Geralmente a dose diária média de Desferal® situa-se entre 20 e 60 mg/kg. Em geral, pacientes com níveis séricos de ferritina abaixo de 2.000 ng/mL exigem cerca de 25 mg/kg/dia. Os pacientes com níveis séricos de ferritina entre 2.000 e 3.000 ng/mL exigem cerca de 35 mg/kg/dia. Os pacientes com ferritina sérica elevada podem requerer doses de até 55 mg/kg/dia. Não é aconselhável exceder regularmente as doses diárias médias de 50 mg/kg/dia, exceto quando for necessária uma intensiva quelação em pacientes que tenham completado o crescimento. Se os níveis de ferritina forem diminuídos para valores abaixo de 1.000 ng/mL, o risco de toxicidade do Desferal® é aumentado. É importante monitorar particularmente esses pacientes de forma cuidadosa e provavelmente considerar a diminuição da dose semanal total. As doses aqui especificadas são as doses diárias médias. Uma vez que a maioria dos pacientes recebem Desferal® em um período inferior a 7 dias por semana, a dose real por infusão geralmente difere da dose diária média; isto é, se a dose diária média necessária for de 40 mg/kg/dia e o paciente usar a bomba 5 noites por semana, cada infusão deve conter 56 mg/kg.

Foi demonstrado que a quelação regular com Desferal[®] aumenta a expectativa de vida em pacientes com talassemia.

Infusão subcutânea lenta

A infusão subcutânea lenta por período de 8 a 12 horas, utilizando uma bomba de infusão leve e portátil, é considerada efetiva e especialmente conveniente para pacientes ambulatoriais, mas pode também ser administrada durante 24 horas. Desferal[®] deve normalmente ser utilizado com a bomba por 5 a 7 vezes por semana. Desferal[®] não foi formulado para suportar injeção subcutânea em bolus.

Idosos

Estudos clínicos de Desferal[®] não incluíram um número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem de maneira diferente, quando comparados aos indivíduos mais jovens. Em geral, a seleção da dose para um paciente idoso deve ser cautelosa, usualmente começando no limite inferior do intervalo de doses, refletindo a maior frequência de redução das funções hepática, renal ou cardíaca e de doença concomitante ou outra terapia medicamentosa (vide “Advertências e precauções” e “Reações adversas”).

Insuficiência hepática

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática.

Infusão intravenosa durante transfusão de sangue

A disponibilidade de uma conexão intravenosa durante transfusões de sangue torna possível administrar-se uma infusão intravenosa, por exemplo, em pacientes que respondem inadequadamente e/ou não toleram infusões subcutâneas. A solução de Desferal[®] não pode ser colocada diretamente na “bolsa de sangue”, mas pode ser adicionada à linha de sangue através de um adaptador em forma de “Y” localizado próximo ao local da injeção venosa. A bomba do paciente deve ser usada para administrar Desferal[®] de forma usual. Devido à limitada quantidade de medicamento que pode ser administrada por infusão intravenosa, durante a transfusão de sangue, o benefício clínico deste modo de administração é limitado. Pacientes e enfermeiras devem ser alertados para não acelerar a infusão, porque uma injeção intravenosa de Desferal[®], em bolus, pode conduzir a um colapso circulatório (vide “Advertências e precauções”).

Infusão intravenosa contínua

Quando se realizar quelação intensiva, podem ser utilizados sistemas intravenosos implantados. A infusão intravenosa contínua é indicada a pacientes incapacitados para a infusão subcutânea contínua e naqueles que tenham problemas cardíacos secundários ao acúmulo de ferro. A dose de Desferal[®] depende do grau de acúmulo de ferro no paciente. A excreção urinária de ferro em 24 horas deve ser mensurada regularmente quando for necessária uma quelação intensiva (i.v.) e um ajuste adequado da dose. Deve-se ter cuidado ao lavar o equipo a fim de evitar uma infusão inesperada de Desferal[®] residual que pode estar presente no espaço morto do equipo, acarretando um colapso circulatório (vide “Advertências e precauções”).

Administração intramuscular

Como as infusões subcutâneas são mais efetivas, as injeções intramusculares somente são administradas quando infusões subcutâneas não forem viáveis.

Qualquer que seja a via de administração escolhida, a dose de manutenção individual a ser selecionada dependerá da taxa de excreção de ferro do paciente.

Utilização concomitante de vitamina C

Os pacientes com acúmulo de ferro normalmente desenvolvem deficiência de vitamina C, provavelmente pela oxidação da vitamina pelo ferro. Como adjuvante da terapia quelante, doses diárias de até 200 mg de vitamina C podem ser administradas fracionadamente, iniciando-se após o primeiro mês de tratamento regular com Desferal[®] (vide “Advertências e precauções”). A vitamina C aumenta a disponibilidade do ferro para quelação. Em geral, 50 mg são suficientes para crianças menores de 10 anos e 100 mg para crianças de mais idade. Doses maiores de vitamina C são ineficazes no aumento adicional da excreção de complexos de ferro.

Tratamento de intoxicação aguda por ferro

Desferal[®] é um adjunto ao tratamento padrão geralmente utilizado para se tratar a intoxicação aguda por ferro. O tratamento com Desferal[®] é indicado em qualquer uma dessas situações:

- Todos os pacientes sintomáticos que apresentem mais do que sintomas passageiros menores (ou seja, mais do que um episódio de vômito ou evacuação de fezes amolecidas);
- Pacientes com evidências de letargia, dor abdominal significativa, hipovolemia, ou acidose;
- Pacientes com resultados positivos de radiografia abdominal demonstrando radiopacidades múltiplas (a grande maioria desses pacientes vai desenvolver intoxicação sintomática por ferro);

- Qualquer paciente sintomático com nível sérico de ferro maior que 300 a 350 mcg/dL, independente da capacidade total de ligação do ferro (TIBC). Sugere-se também a utilização que um tratamento conservador, sem teste ou terapia com Desferal[®], deve ser considerado quando os níveis séricos de ferro estiverem entre 300 a 500 mcg/dL em pacientes assintomáticos, assim como naqueles autolimitados com vômitos não sanguinolentos ou diarreia sem outros sintomas. Administração intravenosa contínua de Desferal[®] é a via preferida. A taxa de infusão recomendada é de 15 mg/kg por hora e deve ser reduzida assim que as circunstâncias permitirem, usualmente após 4 a 6 horas, de modo que a dose total intravenosa não exceda a dose recomendada de 80 mg/kg em qualquer período de 24 horas. Acredita-se que os critérios sugeridos a seguir constituam os quesitos mais adequados para a interrupção de Desferal[®]. A terapia de quelação deve ser continuada até que todos os critérios seguintes sejam satisfeitos:

- Os pacientes devem estar livres dos sinais e sintomas da intoxicação sistêmica de ferro (ou seja, sem acidoses, sem piora da hepatotoxicidade);
- Idealmente, um nível sérico de ferro adequado deve ser normal ou baixo (ou seja, inferior a 100 mcg/dL). Como os laboratórios não podem mensurar exatamente as concentrações séricas de ferro na presença de Desferal[®], considera-se aceitável descontinuar o medicamento quando todos os outros critérios estiverem presentes e os níveis de ferro mensurados não estiverem elevados;
- Teste repetido de radiografia abdominal deve ser obtido em pacientes que inicialmente demonstraram múltiplas radiopacidades para assegurar que elas desapareceram antes da descontinuação de Desferal[®], porque as mesmas são utilizadas como marcadores da absorção contínua de ferro;
- Se inicialmente o paciente desenvolveu uma urina avermelhada (vinho-rosé) com o tratamento de Desferal[®], é razoável que a cor da urina volte ao normal antes do medicamento ser descontinuado (a ausência de cor avermelhada na urina não é suficiente, por si só, para justificar a descontinuação de Desferal[®]). A eficácia do tratamento é dependente de uma excreção urinária adequada, a fim de assegurar que o complexo ferro-ferrioxamina seja excretado do organismo. Se ocorrer oligúria ou anúria, podem se tornar necessárias diálise peritoneal, hemodiálise ou hemofiltração.

Tratamento de sobrecarga crônica de alumínio em pacientes portadores de insuficiência renal terminal

Os complexos de alumínio e de ferro de Desferal[®] são dialisáveis. Em pacientes com insuficiência renal, sua eliminação será aumentada por diálise.

Pacientes com evidências de sintomas ou com disfunção orgânica causados por acúmulo de alumínio podem ser tratados com Desferal[®]. Mesmo em pacientes assintomáticos, o tratamento com Desferal[®] deve ser considerado, se os níveis séricos de alumínio forem consistentemente superiores a 60 ng/mL e estiverem associados a um teste de infusão de Desferal[®] positivo (ver a seguir), particularmente se os achados da biópsia óssea apresentarem evidência de doença óssea relacionada ao alumínio.

Desferal[®] deve ser administrado em dose de 5 mg/kg uma vez por semana (vide “Posologia e modo de usar - Instruções de uso/manuseio”). Para pacientes com níveis séricos de alumínio, após o teste com desferroxamina, de até 300 ng/mL, deve-se administrar Desferal[®] através de infusão i.v. lenta, durante os últimos 60 minutos da sessão de diálise. Para pacientes com níveis séricos de alumínio, após o teste com desferroxamina, acima de 300 ng/mL, Desferal[®] deve ser administrado através de infusão i.v. lenta, 5 horas antes da sessão de diálise. Após completar os três primeiros meses de curso do tratamento com Desferal[®], acompanhado de um período de “wash-out” (intervalo) de 4 semanas, deve-se realizar um teste de infusão de Desferal[®]. Se dois testes de infusão de Desferal[®] sucessivos, executados com intervalo de 1 mês, resultarem em níveis séricos de alumínio menos do que 50 ng/mL acima do valor basal, não se recomenda tratamento adicional com Desferal[®].

Em pacientes sob diálise peritoneal ambulatorial contínua ou sob diálise peritoneal cíclica contínua, deve-se administrar Desferal[®] uma vez por semana em dose de 5 mg/kg antes da troca final do dia. A via intraperitoneal é recomendada nesses pacientes, porém, Desferal[®] também pode ser administrado por via intramuscular, por infusão intravenosa lenta ou por via subcutânea.

Teste de Desferal[®]

Esse teste é baseado no princípio de que Desferal[®], em pessoas normais, não é capaz de elevar a eliminação do ferro e do alumínio acima de determinado limite.

1. Teste de Desferal[®] para acúmulo de ferro em pacientes com função renal normal

500 mg de Desferal[®] devem ser injetados por via intramuscular. Coletar então a urina durante 6 horas consecutivas e determinar a concentração de ferro. Excreção de 1 a 1,5 mg de ferro (18 a 27 micromol) durante esse período de 6 horas sugere acúmulo de ferro; valores superiores a 1,5 mg (27 micromol) podem ser reconhecidos como patológicos. Esse teste somente produz resultados confiáveis nos casos onde a função renal é normal.

2. Teste de infusão de Desferal[®] para acúmulo de alumínio em pacientes com insuficiência renal terminal

Recomenda-se esse teste em pacientes com níveis séricos de alumínio que excedam a 60 ng/mL, associados a níveis séricos de ferritina acima de 100 ng/mL.

Imediatamente antes de iniciar a sessão de hemodiálise, deve-se retirar uma amostra de sangue para determinar o nível sérico basal de alumínio.

Durante os últimos 60 minutos da sessão de hemodiálise, administra-se uma dose de 5 mg/kg em infusão intravenosa lenta (vide “Posologia e modo de usar - Instruções de uso/manuseio”).

No início da próxima sessão de hemodiálise (ou seja, 44 horas após a infusão de Desferal® acima mencionada), retira-se uma segunda amostra de sangue para determinar novamente o nível sérico de alumínio.

O teste de Desferal® é considerado positivo se observarmos um aumento superior a 150 ng/mL no nível sérico basal de alumínio. O teste negativo, entretanto, não exclui absolutamente o diagnóstico de acúmulo de alumínio.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas (Tabela 3) estão listadas de acordo com as classes de sistemas de órgãos no MedDRA. Dentro de cada classe de sistemas de órgãos, as reações adversas são listadas por frequência, com as mais frequentes primeiro. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas em ordem decrescente de gravidade. Além disso, a categoria da frequência correspondente também é dada para cada reação adversa, segundo a seguinte convenção (CIOMS III): muito comum (1/10), comum (1/100, < 1/10); incomum (1/1.000, < 1/100); rara (1/10.000, < 1/1.000); muito rara (<1/10.000), incluindo relatos isolados; desconhecida (quando não é possível estimar de forma confiável a frequência da reação adversa relatada na experiência pós-comercialização, pois os relatos são de uma população de tamanho incerto).

Alguns sinais e sintomas relatados como reações adversas podem também ser manifestações de doenças de base (acúmulo de ferro e/ou de alumínio).

Tabela 3- Reações adversas a medicamentos

Infecções e infestações Rara: Muito raras:	Mucormicose (vide “Advertências e precauções”). Gastroenterite por Yersinia (vide “Advertências e precauções”).
Distúrbios do sistema sanguíneo e linfático Muito raras:	Distúrbios sanguíneos (incluindo trombocitopenia, leucopenia).
Distúrbios do sistema imunológico Muito raras:	Choque anafilático, reação anafilática, edema angioneurótico.
Distúrbios do sistema nervoso Comum: Muito raras: Desconhecidas:	Dor de cabeça. Distúrbios neurológicos incluindo tontura, precipitação ou exacerbação da encefalopatia da diálise relacionada ao alumínio, neuropatia periférica, parestesia (vide “Advertências e precauções”). Convulsões (vide “Observações especiais” abaixo).
Distúrbios visuais Raras:	Perda da visão, escotoma, degeneração da retina, neurite óptica, catarata, acuidade visual reduzida, visão borrada, cegueira noturna, defeitos no campo visual, cromatopsia (deficiência da visão para cores), opacidade da córnea (vide “Advertências e precauções” e “Observações especiais” abaixo).
Distúrbios auditivos e do labirinto Incomuns:	Surdez neurosensorial, zumbido (vide “Advertências e precauções” e “Observações especiais” abaixo).
Distúrbios vasculares Raras:	Hipotensão, taquicardia e choque, caso as precauções de administração não sejam cumpridas (vide “Posologia e modo de usar” e “Advertências e precauções”).
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais Incomum: Muito raras:	Asma. Angústia respiratória aguda, infiltração pulmonar (vide “Advertências e precauções”).
Distúrbios gastrintestinais Comum: Incomuns:	Náusea. Vômito, dor abdominal.

Muito rara:	Diarreia.
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo Comum: Muito rara:	Urticária. Rash (erupções cutâneas) generalizado.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo Muito comuns: Comuns: Desconhecida:	Artralgia, mialgia. Retardo no crescimento e alterações ósseas (por exemplo, displasia metafisária) em altas doses e em crianças pequenas (vide “Advertências e precauções” e “Observações especiais” abaixo). Espasmos musculares.
Distúrbios renais e urinários Desconhecidas:	Insuficiência renal aguda, distúrbio tubular renal, aumento da creatinina sérica (vide “Advertências e precauções” e “Superdose”).
Distúrbios gerais e do local de administração Muito comuns: Comum: Incomuns:	Reações no local de injeção incluindo dor, inchaço, infiltração, eritema, prurido, escara, crosta (vide “Observações Especiais” abaixo). Pirexia. Reação no local da injeção incluindo vesículas, edema, ardor (vide “Observações especiais” abaixo).

Observações especiais:

Surdez neurossensorial e zumbido são incomuns se as doses forem mantidas dentro da faixa recomendada e se as doses forem reduzidas quando ocorrer queda dos níveis de ferritina (a razão da dose diária média de Desferal[®] dividida pela ferritina sérica deve ser menor que 0,025) (vide “Advertências e precauções”).

Os diversos distúrbios visuais são raros, exceto nos casos de administrações de altas doses (vide “Advertências e precauções”).

Retardo no crescimento e alterações ósseas (ex.: displasia metafisária) são comuns com doses acima de 60 mg/kg, especialmente em pacientes que iniciam a quelação de ferro nos três primeiros anos de vida. O risco é consideravelmente reduzido com doses de 40 mg/kg ou menores.

No local da injeção, dor, inchaço, infiltração, eritema, prurido e escara/crosta são muito comuns, enquanto vesículas, edema no local e ardor são incomuns. As manifestações locais podem ser acompanhadas por reações sistêmicas, como artralgia/mialgia (muito comuns), dor de cabeça (comum), urticária (comum), náusea (comum), pirexia (comum), vômito (incomum), dor abdominal (incomum) ou asma (incomum).

A excreção do complexo de ferro pode causar coloração marrom-avermelhada na urina

Convulsões têm sido notificadas principalmente em pacientes dialisados com sobrecarga de alumínio (vide “Advertências e precauções”).

Casos raros de elevação das transaminases foram relatados em pacientes tratados com Desferal[®], no entanto, a causalidade com o medicamento não está estabelecida.

Pacientes tratados por sobrecarga crônica de alumínio

A terapia de quelação da sobrecarga de alumínio com Desferal[®] pode resultar em hipocalcemia e agravar o hiperparatireoidismo (vide “Advertências e precauções”).

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Sinais e sintomas

A administração inadvertida de uma superdose ou uma administração intravenosa inadvertida em bolus /infusão intravenosa rápida pode ser associada à hipotensão, taquicardia e distúrbios gastrointestinais; perda da visão aguda, mas transitória, afasia, agitação, cefaleia, náusea, bradicardia, assim como relatos de insuficiência renal aguda (vide “Reações adversas”).

Síndrome da angústia respiratória aguda tem sido descrita após tratamento com doses intravenosas excessivamente elevadas de Desferal[®] em pacientes com intoxicação aguda por ferro e também em pacientes talassêmicos (vide “Advertências e precauções”).

Tratamento

Não há antídoto específico. Desferal[®] deve ser descontinuado e adotadas medidas sintomáticas apropriadas. Desferal[®] é dialisável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Dizeres legais

MS – 1.0068.0053

Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer – CRF-SP 18.150

Importado por:

Novartis Biociências S.A.

Av. Prof. Vicente Rao, 90

São Paulo - SP

CNPJ:56.994.502/0001-30

Indústria Brasileira

Fabricado por: Novartis Pharma Stein AG, Stein, Suíça.

® = Marca registrada de Novartis AG, Basileia, Suíça.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



CDS 02.05.2011

2011-PSB/GLC-0374-s

VPS2

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
2F/03/2014		MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	- Dizeres Legais	VPS2	- 500 MG PÓ LIOF CT 5 FA VD INC + 5 AMP DIL VD INC x 5 ML