

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Desferal 500 mg pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Substância ativa: sulfonato monometano do ácido N-[5-(3-[(5-aminopentil)-hidroxicarbamoil]-propionamido)pentil]-3-[(5-(N-hidroxiacetamido)-pentil)-carbamoil]-propionohidroxâmico (=sulfonato metano de desferrioxamina). Cada frasco contém 500 mg de sulfonato metano de desferrioxamina.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para solução injetável.
Liofilizado branco a quase branco.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Quelação do ferro, em monoterapia para tratamento da sobrecarga crónica de ferro, por ex:

- hemossiderose transfusional, tal como observado nos casos de talassemia major, anemia sideroblástica, anemia hemolítica autoimune e outras anemias crónicas.
- hemocromatose idiopática (primária) em doentes nos quais as perturbações concomitantes (por exemplo, anemia grave, doença cardíaca, hipoproteínemia) contraindicam flebotomia.
- sobrecarga de ferro associada a porfíria cutânea tarda em doentes incapazes de tolerar flebotomia.

Tratamento do envenenamento agudo por ferro.

Tratamento da sobrecarga crónica de alumínio em doentes com insuficiência renal terminal (submetidos a diálise de manutenção) com

- doença óssea relacionada com o alumínio,
- encefalopatia em diálise ou
- anemia relacionada com o alumínio.

Diagnóstico

Diagnóstico de sobrecarga de ferro ou de alumínio.

4.2 Posologia e modo de administração

Tratamento da sobrecarga crónica de ferro

O objetivo principal da terapêutica de quelação na sobrecarga de ferro em doentes bem controlados é manter um equilíbrio do ferro e na prevenção da hemossiderose, enquanto nos doentes sobrecarregados é desejável um equilíbrio negativo do ferro de forma a reduzir as reservas aumentadas de ferro e evitar os efeitos tóxicos deste metal.

Adultos

A terapêutica com Desferal deve ser iniciada após as primeiras 10 a 20 transfusões sanguíneas ou quando existam evidências de monitorização clínica de que está presente sobrecarga de ferro (ex. nível sérico de ferritina ≥ 1000 ng/ml).

A posologia e o modo de administração podem ser determinados individualmente e adaptados no decurso da terapêutica de acordo com a gravidade da carga de ferro do doente. Deve ser utilizada a dose mínima eficaz. De forma a avaliar a resposta à terapêutica de quelação, pode-se proceder inicialmente à monitorização diária da excreção urinária de ferro, durante 24 horas, estabelecendo-se a resposta ao aumento das doses de Desferal. Logo que a dose adequada for estabelecida, poder-se-á proceder à medição das taxas de excreção urinária do ferro a intervalos de algumas semanas. Em alternativa a dose média diária pode ser ajustada baseada nos níveis de ferritina de forma a manter o índice terapêutico abaixo de 0,025 (i.e. a dose média diária (mg/kg) de Desferal dividida pelo nível sérico de ferritina (microgramas/l) deve ser inferior a 0,025). O índice terapêutico é uma ferramenta útil na proteção destes doentes da quelação excessiva, mas não é um substituto de uma monitorização clínica cuidadosa.

A dose diária média de Desferal varia geralmente entre 20 e 60 mg/kg. Na generalidade os doentes com um nível de ferritina abaixo de 2000 ng/ml requerem aproximadamente 25 mg/kg/dia. Os doentes com um nível de ferritina entre 2000 e 3000 ng/ml requerem cerca de 35 mg/kg/dia. Doentes com níveis de ferritina sérica superiores podem necessitar de doses até 55 mg/kg/dia. Não é aconselhável exceder regularmente uma dose média diária de 50 mg/kg/dia exceto quando é necessária uma quelação muito intensiva, em doentes que já completaram o seu crescimento. Se os níveis de ferritina caírem abaixo dos 1000 ng/ml, o risco de toxicidade de Desferal aumenta; é importante monitorizar estes doentes cuidadosamente e talvez considerar a redução da dose semanal total. As doses aqui especificadas são doses médias diárias. Dado que a maioria dos doentes utiliza Desferal menos de 7 dias por semana, a dose real por perfusão habitualmente difere da dose média diária; p.e. se é necessária uma dose diária média de 40 mg/kg/dia, e o doente usa a bomba 5 noites por semana, cada perfusão deve conter 56 mg/kg.

A quelação regular com Desferal mostrou aumentar a esperança de vida em doentes com talassemia.

População pediátrica

Da sobrecarga de ferro ou de doses excessivas de Desferal pode resultar atraso no crescimento. Se a quelação for iniciada em doentes com menos de 3 anos de idade deve-se monitorizar cuidadosamente o crescimento e a dose média diária não deve exceder os 40 mg/kg (ver secção 4.4). Não é aconselhável exceder regularmente uma dose média diária de 50 mg/kg/dia exceto quando é necessária uma quelação muito intensiva, em doentes que já completaram o seu crescimento.

Idosos

Os estudos clínicos com Desferal não incluíram um número de indivíduos com 65 anos de idade ou mais para determinar se respondem de forma diferente comparativamente com

indivíduos mais jovens. Em geral, a seleção de dose para um doente idoso deve ser cuidadosa, normalmente iniciando no limite inferior do intervalo posológico, refletindo a maior frequência de diminuição das funções hepática, renal ou cardíaca, e de doenças concomitantes ou outras terapêuticas medicamentosas (ver secções 4.4 e 4.8).

Insuficiência hepática

Não foram efetuados estudos em doentes com insuficiência hepática.

Perfusão subcutânea lenta

A perfusão subcutânea lenta utilizando uma bomba de perfusão portátil de peso reduzido, durante um período de 8 a 12 horas é considerada eficaz e particularmente conveniente nos doentes em regime ambulatorio, embora possa ser igualmente administrada ao longo de um período de 24 horas. Normalmente, Desferal deve ser administrado por meio deste tipo de bomba 5 a 7 vezes por semana. Desferal não é formulado para administração subcutânea em bólus.

Perfusão intravenosa durante transfusões sanguíneas

A disponibilidade de um acesso venoso durante as transfusões permite administrar uma perfusão intravenosa sem qualquer inconveniência adicional para o doente. Esta situação é particularmente útil nos doentes com reduzida adesão e/ou não tolerem as perfusões subcutâneas. A solução de Desferal não deve ser colocada diretamente no saco de sangue mas pode ser adicionada ao sistema de sangue por meio de um adaptador em “Y” localizado perto do local venoso da injeção. Deve ser usada a bomba do doente para administrar o Desferal, como é usual. Dada a quantidade limitada de fármaco que pode ser administrada por perfusão IV durante uma transfusão de sangue, o benefício clínico deste modo de administração é limitado. Os doentes e os enfermeiros devem estar avisados contra a aceleração da perfusão, já que um bólus intravenoso de Desferal pode levar a colapso circulatório (ver secção 4.4).

Perfusão intravenosa contínua

Os sistemas intravenosos implantados podem ser utilizados nos casos em que se realiza quelação intensiva. A perfusão intravenosa contínua está indicada nos doentes incapazes de manter administrações subcutâneas e nos doentes com problemas cardíacos secundários à sobrecarga de ferro. A dose de Desferal depende da grandeza da sobrecarga de ferro do doente. Deve-se proceder à medição regular da excreção urinária de ferro às 24 horas, quando se requer quelação intensiva (I.V.) e a dose ajustada em conformidade. Deve ser tomada precaução quando se liga o sistema de modo a evitar uma perfusão súbita de Desferal residual que pode estar presente no espaço morto do sistema, já que esta situação pode provocar colapso circulatório (ver secção 4.4).

Administração intramuscular

Uma vez que perfusões subcutâneas são mais eficazes, só se deverá recorrer a injeções intramusculares nos casos em que não seja possível a administração subcutânea. Independentemente da via de administração escolhida, a dose de manutenção individual a seleccionar deverá depender da taxa de excreção de ferro do doente.

Uso concomitante de Vitamina C

Os doentes com sobrecarga de ferro normalmente desenvolvem deficiências de Vitamina C, provavelmente devido à oxidação da Vitamina pelo ferro. Como adjuvante da terapêutica de quelação poder-se-ão administrar doses diárias até 200 mg de Vitamina C, em doses

repartidas, após o primeiro mês de tratamento regular com Desferal (ver secção 4.4). A Vitamina C aumenta a disponibilidade do ferro para a quelação. Na generalidade, 50 mg são suficientes na criança com idade inferior a 10 anos e utilizam-se 100 mg na criança mais velha. As doses mais elevadas de Vitamina C não produzem qualquer aumento adicional na excreção do complexo de ferro.

Tratamento do envenenamento agudo por ferro

Desferal é um adjuvante das medidas padrão geralmente utilizadas no tratamento de envenenamento agudo por ferro.

O tratamento com Desferal está indicado em qualquer uma das seguintes situações:

Todos os doentes sintomáticos exibindo mais do que sintomas menores transitórios (p.e. mais do que um episódio de emese ou de fezes moles).

Doentes com evidência de letargia, dor abdominal significativa, hipovolemia ou acidose.

Doentes com resultados de radiografias abdominais positivos, exibindo radiopacidades múltiplas (a grande maioria destes doentes desenvolverá envenenamento pelo ferro sintomático),

Qualquer doente sintomático com um nível sérico de ferro maior do que 300 a 350 microgramas/dl independentemente da capacidade de ligação total do ferro (TIBC). Foi também sugerido que uma abordagem conservadora sem terapêutica ou teste com Desferal deve ser considerada quando os níveis séricos de ferro se encontram entre os 300 a 500 microgramas/dl nos doentes assintomáticos, bem como nos doentes com diarreia ou emese não sanguinolenta autolimitante, sem outros sintomas.

A administração intravenosa contínua de Desferal é a via preferida. A taxa de perfusão recomendada é de 15 mg/kg por hora, devendo ser reduzida logo que as circunstâncias o permitam, regra geral ao fim de 4 a 6 horas, de modo a que a dose intravenosa total não ultrapasse os 80 mg/kg recomendados em qualquer período de 24 horas.

Julga-se que os critérios sugeridos de seguida representam os requisitos adequados à interrupção de Desferal. A terapêutica de quelação deve ser mantida até que todos os seguintes critérios sejam satisfeitos:

Os doentes devem estar livres de sinais ou sintomas de envenenamento sistémico por ferro (p.e. sem acidose, sem hepatotoxicidade agravada).

Idealmente, um nível sérico de ferro corrigido deve ser normal ou baixo (ie. abaixo de 100 microgramas/dl). Dado que os laboratórios não podem medir com precisão concentrações séricas de ferro na presença de Desferal, é aceitável interromper Desferal quando todos os outros critérios são satisfeitos, se o nível sérico de ferro medido não estiver elevado.

Deve ser repetido um exame radiográfico abdominal em doentes que inicialmente demonstraram radiopacidades múltiplas para assegurar que estas desapareceram antes de Desferal ser interrompido dado que servem como marcador para a absorção contínua de ferro.

Se o doente desenvolveu inicialmente urina de cor rosada com a terapêutica de Desferal, parece razoável que a cor da urina volte à normalidade antes de se suspender Desferal (a ausência de urina de cor rosada por si só não é suficiente para garantir a interrupção de Desferal).

A eficácia do tratamento depende de um débito urinário adequado, por forma a assegurar que o complexo férrico, a ferrioxamina, seja excretado do organismo. Caso se registre

desenvolvimento de oligúria ou anúria, poderá ser necessário recorrer a diálise peritoneal, hemodiálise ou hemofiltração.

Tratamento da sobrecarga crónica de alumínio em doentes com insuficiência renal terminal
Os complexos que Desferal forma com o ferro e o alumínio são dialisáveis. A sua eliminação será aumentada através de diálise nos doentes com insuficiência renal.

Os doentes com evidência de sintomas ou com disfunção orgânica devida a sobrecarga de alumínio devem ser tratados com Desferal. O tratamento com Desferal deve ser considerado mesmo em doentes assintomáticos, desde que os níveis séricos de alumínio se mantenham consistentemente em valores superiores a 60 ng/ml e se encontrem associados a um teste de perfusão de Desferal positivo (ver seguidamente). Este é particularmente o caso se os resultados de biópsias ósseas apresentem sinais de doença óssea relacionada com o alumínio.

Desferal deve ser administrado com uma dose única semanal de 5 mg/kg (ver secção 6.6). Para doentes com níveis séricos de alumínio pós teste-DFO até 300 ng/ml, Desferal deve ser administrado como uma perfusão I.V. lenta durante os últimos 60 minutos de uma sessão de diálise. Para doentes com um nível de alumínio sérico pós teste-DFO acima de 300 ng/ml, Desferal deve ser administrado por perfusão I.V. lenta 5 horas antes da sessão de diálise. Após completar o primeiro curso terapêutico de Desferal com a duração de 3 meses, seguido por um período de 4 semanas de wash-out, dever-se-á proceder ao teste de perfusão de Desferal. O tratamento com Desferal não é recomendado caso se obtenham dois testes de perfusão de Desferal realizados consecutivamente a intervalos de 1 mês, com níveis séricos de alumínio inferiores a 50 ng/ml acima dos valores basais.

Nos doentes submetidos a diálise peritoneal ambulatoria contínua (CAPD) ou a diálise peritoneal cíclica contínua (CCPD), Desferal deve ser administrado uma vez por semana, numa dose de 5 mg/kg antes do último soro de diálise do dia. A via intraperitoneal é recomendada nestes doentes, mas Desferal pode ser administrado igualmente por via I.M. ou perfusão I.V. ou S.C. lenta.

Teste de Desferal

Este teste fundamenta-se no facto de que, nos indivíduos saudáveis, Desferal não aumenta a excreção do ferro e alumínio para valores superiores a um determinado limite.

1. Teste de Desferal para doentes com sobrecarga de ferro e função renal normal
Dever-se-ão injetar 500 mg de Desferal por via intramuscular. A urina deverá então ser colhida durante um período de 6 horas, determinando-se o seu conteúdo em ferro. Uma excreção de 1-1,5 mg de ferro (18-27 micromol) durante este período de 6 horas sugere a presença de sobrecarga de ferro; valores superiores a 1,5 mg (27 micromol) deverão ser considerados patológicos. O teste só produz resultados fiáveis nos casos em que a função renal é normal.

2. Teste de perfusão de Desferal para a sobrecarga de alumínio nos doentes com insuficiência renal terminal

Recomenda-se proceder a um teste de perfusão de Desferal nos doentes com níveis séricos de alumínio superiores a 60 ng/ml, associados a níveis séricos de ferritina superiores a 100 ng/ml.

Imediatamente antes de iniciar uma sessão de hemodiálise, obtém-se 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 (ver secção 6.6), sob a forma de perfusão intravenosa lenta.

No início da sessão de hemodiálise seguinte (ie. 44 horas após a perfusão de Desferal supracitada), colhe-se a segunda amostra de sangue para determinar, uma vez mais, o nível sérico de alumínio.

O teste de Desferal é considerado positivo caso o aumento do alumínio sérico acima do nível basal exceda 150 ng/ml. Contudo, a obtenção de um resultado negativo não exclui, em absoluto, um diagnóstico de sobrecarga de alumínio.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, exceto nos casos em que a dessensibilização eficaz possa tornar possível o tratamento.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Perfusão intravenosa rápida

A perfusão intravenosa rápida pode conduzir a hipotensão e choque (p.e. rubor facial, taquicardia, colapso circulatório e urticária).

Insuficiência visual e auditiva

As doses elevadas de Desferal, em especial nos doentes com níveis plasmáticos reduzidos de ferritina, podem produzir perturbações da visão e da audição (ver secção 4.8). Os doentes com insuficiência renal submetidos a diálise de manutenção e que apresentem níveis baixos de ferritina podem ser particularmente propensos a efeitos indesejáveis, tendo sido referidos sintomas visuais na sequência da administração de doses únicas de Desferal. O risco de efeitos indesejáveis é reduzido quando se utiliza terapêutica de doses reduzidas. Caso ocorram perturbações visuais ou auditivas, Desferal deve ser imediatamente suspenso. As alterações induzidas por Desferal são habitualmente reversíveis se identificadas cedo. O tratamento com Desferal pode ser posteriormente retomado em doses mais reduzidas, procedendo-se à monitorização cuidadosa da função audiovisual.

Recomenda-se proceder a testes oftalmológicos e audiológicos especializados antes do início do tratamento com Desferal e, subsequentemente, a intervalos regulares (cada 3 meses) particularmente se os níveis de ferritina estiverem muito baixos. O risco de anomalias audiométricas pode ser reduzido em doentes com talassemia se a razão entre a dose média diária (mg/kg) de Desferal dividida pela ferritina sérica (microgramas/l) abaixo de 0,025.

Insuficiência renal

Cerca de metade do complexo metálico é excretado por via renal, em doentes com sobrecarga de ferro e função renal normal. Assim, recomenda-se precaução em doentes com insuficiência renal grave. Os complexos de ferro e de alumínio da desferrioxamina são dialisáveis; a sua eliminação sofrerá um aumento por ação da diálise em doentes com insuficiência renal.

Foram também notificados casos isolados de insuficiência renal aguda (ver também secção 4.8). Deve ser considerada monitorização dos doentes para alterações na função renal (ex. creatinina sérica aumentada).

População pediátrica

Atraso no crescimento

Doentes com níveis séricos de ferritina baixos, tratados com doses elevadas de Desferal, ou doentes de pouca idade (<3 anos no início do tratamento) foram associados com atraso no crescimento (ver secção 4.2). O atraso no crescimento, se associado com doses excessivas de Desferal, deve ser distinguido do atraso no crescimento resultante de sobrecarga de ferro. O atraso no crescimento devido à utilização de Desferal é raro se a dose for mantida abaixo dos 40 mg/kg; se o atraso no crescimento for relacionado com doses acima deste valor, então a redução da dose pode restituir a velocidade do crescimento, contudo, não será atingida a altura adulta prevista.

Os doentes pediátricos submetidos a tratamento com Desferal devem ser monitorizados quanto ao peso corporal e ao crescimento longitudinal a intervalos de 3 meses (ver secção 4.4).

Síndrome de dificuldade respiratória aguda

Tem sido descrita síndrome de dificuldade respiratória aguda na sequência de tratamento com doses de Desferal I.V. excessivamente elevadas, em doentes com intoxicação aguda por ferro, bem como em doentes talassémicos. As doses diárias recomendadas não devem, consequentemente, ser excedidas.

Infeções

Tem sido referido, nos doentes com sobrecarga de ferro, que Desferal aumenta a suscetibilidade a infeções, nomeadamente por *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*. Caso um doente submetido a tratamento com Desferal desenvolva febre acompanhada por enterite/enterocolite aguda, dor abdominal difusa ou faringite, o tratamento deve ser temporariamente interrompido, procedendo-se à realização de testes bacteriológicos e instaurando-se imediatamente a antibioterapia adequada. O tratamento com Desferal pode ser retomado após desaparecimento da infeção.

Têm sido referidos casos raros de mucormicose, alguns fatais em doentes tratados com Desferal por sobrecarga de alumínio e/ou ferro. Caso ocorra algum dos sinais ou sintomas suspeitos, o tratamento com Desferal deve ser interrompido, procedendo-se à realização de testes micológicos e à instituição imediata de tratamento adequado. A mucormicose pode ocorrer igualmente em doentes não tratados com Desferal, indicando que outros fatores, (tais como diabetes mellitus, alterações do equilíbrio ácido-base, processos hematológicos malignos, fármacos imunossupressores ou sistema imunitário comprometido) poderão desempenhar um papel importante no desenvolvimento deste tipo de infeção.

Insuficiência cardíaca com doses elevadas de vitamina C

Nos doentes com sobrecarga crónica grave de ferro, tem sido referida insuficiência cardíaca após tratamento concomitante com Desferal e doses elevadas de Vitamina C (mais de 500 mg por dia). A disfunção cardíaca revelou-se reversível após a interrupção do tratamento com Vitamina C. Devem ser tomadas as seguintes precauções no uso concomitante de Desferal e Vitamina C:

- Os suplementos de Vitamina C não devem ser administrados nos doentes com insuficiência cardíaca.
- O tratamento com Vitamina C só deve ser iniciado após um mês de tratamento regular com Desferal.
- A Vitamina C só deve ser administrada se o doente é tratado regularmente com Desferal, de preferência logo após a preparação da bomba.
- Não exceder uma dose diária de 200 mg de Vitamina C, administrada em doses repartidas.

- Recomenda-se a monitorização da função cardíaca no decurso da terapêutica combinada.

Doentes tratados para sobrecarga de alumínio crónica

Nos doentes com encefalopatia associada ao alumínio, as doses elevadas de Desferal podem exacerbar a disfunção neurológica (convulsão), provavelmente devido a um aumento agudo do alumínio circulante (ver secção 4.8). Desferal pode precipitar o aparecimento de demência da diálise. O tratamento prévio com clonazepam tem permitido evitar esta deterioração neurológica. O tratamento da sobrecarga de alumínio pode, também, provocar hipocalcemia e um agravamento do hiperparatiroidismo.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O tratamento concomitante com Desferal e proclorperazina, um derivado da fenotiazina, pode afetar, temporariamente, a vigília.

Nos doentes com doença crónica grave por depósito de ferro submetidos a tratamento combinado com Desferal e doses elevadas de Vitamina C (doses superiores a 500 mg por dia), têm sido referidos casos de insuficiência cardíaca (ver secção 4.4); esta situação revelou ser reversível com a suspensão da Vitamina C.

Os resultados da imagiologia de Gálio-67 podem sofrer alteração devido à rápida excreção urinária do Gálio-67 ligado a Desferal. Recomenda-se a interrupção do tratamento com Desferal 48 horas antes da cintigrafia.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização da desferrioxamina em doentes grávidas. Estudos em animais (coelhos) mostraram toxicidade reprodutiva/teratogenicidade (ver secção 5.3). O risco para o feto/mãe é desconhecido. A desferrioxamina deve ser usada durante a gravidez apenas se o benefício esperado for superior ao potencial risco para o feto.

Mulheres em idade fértil

Os benefícios para a mãe devem ser, caso a caso, ponderados relativamente aos riscos para o feto.

Aleitamento

Desconhece-se se a desferrioxamina passa ao leite materno. Como muitos fármacos são excretados no leite materno e uma vez que o potencial para reações adversas medicamentosas em recém-nascidos/lactentes, deve tomar-se a decisão de parar a amamentação ou evitar utilizar o medicamento, tendo em conta a importância do medicamento para a mãe.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os doentes que sintam tonturas, quaisquer outras perturbações do sistema nervoso central, ou perturbações da visão ou audição devem abster-se de conduzir veículos ou manusear máquinas (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas (Tabela 1) são listadas de acordo com o sistema MedDRA de classe de órgãos. Dentro de cada sistema de classe de órgãos, as reações adversas são apresentadas por frequências, em primeiro lugar as mais frequentes. Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade. Adicionalmente, a categoria de frequência correspondente, de acordo com a seguinte convenção (CIOMS III), é também incluída para cada reação adversa:

Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$; $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$; $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (quando não é possível estimar com fiabilidade a frequência de reações adversas notificadas durante a experiência pós-comercialização, uma vez que as notificações advêm de uma população de dimensão incerta).

Alguns dos sinais e sintomas relatados como efeitos adversos podem igualmente ser manifestações da doença subjacente (sobrecarga de ferro e/ou alumínio).

Infeções e infestações

Raros: Mucormicoses (ver secção 4.4).

Muito raros: Gastroenterite devido a *Yersinia* (ver secção 4.4)

Doenças do sangue e do sistema linfático

Muito raros: Alterações sanguíneas (incl. trombocitopenia, leucopenia)

Doenças do sistema imunitário

Muito raros: Choque anafilático, reação anafilática, edema angioneurótico

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleias

Muito raros: Perturbações neurológicas, incluindo tonturas, precipitação ou exacerbação da encefalopatia de diálise relacionada com o alumínio, neuropatia periférica, parestesias (ver secção 4.4)

Desconhecido: Convulsão (ver “Observações” abaixo)

Afeções oculares

Raros: Perda da visão, escotoma, degeneração da retina, nevrite ótica, cataratas, diminuição da acuidade visual, visão desfocada, cegueira noturna, defeitos do campo visual, cromatopsia (alterações da visão cromática), opacidades da córnea (ver secção 4.4 e “Observações” abaixo)

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: Surdez neurosensorial, zumbidos (ver secção 4.4 e “Observações” abaixo)

Vasculopatias

Raros: Hipotensão, taquicardia e choque se não forem seguidas as precauções recomendadas para a administração de Desferal (ver secções 4.2 e 4.4)

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Pouco frequentes: Asma

Muito raros: Síndrome de dificuldade respiratória aguda, infiltração pulmonar (ver secção 4.4)

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas

Pouco frequentes: Vômitos, dor abdominal

Muito raros: Diarreia

Doenças dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Frequentes: Urticária

Muito raros: Eritema generalizado

Doenças musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Muito frequentes: Artralgia, mialgia

Frequentes: Atraso no crescimento e doenças ósseas (p.e. displasia metafisária) com doses elevadas e em doentes jovens (ver secção 4.4)

Desconhecido: Espasmos musculares

Doenças renais e urinárias

Desconhecido: Insuficiência renal aguda, insuficiência renal tubular, creatinina sérica aumentada (ver secções 4.4 e 4.9)

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Muito frequentes: Reações no local da injeção incluindo dor, inchaço, infiltração, eritema, prurido, escaras, crostas (Ver “Observações” abaixo)

Frequentes: Pirexia

Pouco frequentes: Reações no local da injeção incluindo vesículas, edema, sensação de queimadura (Ver “Observações” abaixo)

Observações

A surdez neurosensorial e os zumbidos são pouco frequentes, se as doses se encontrarem dentro das recomendações e se forem reduzidas quando os níveis de ferritina caíem (a razão entre a dose média diária de Desferal dividida pela ferritina sérica deve ser inferior a 0,025). As várias doenças dos olhos são raras, exceto em caso de administração de doses elevadas (ver secção 4.4).

O atraso no crescimento e as doenças ósseas (p.e. displasia metafisária) são frequentes em doentes quelados a receber doses superiores a 60 mg/kg, especialmente em doentes que iniciam a quelação do ferro durante os primeiros três anos de vida. O risco é consideravelmente reduzido com doses de 40 mg/kg ou inferiores.

No local da injeção dor, inchaço, infiltração, eritema, prurido e escaras/crostas são muito frequentes, enquanto vesículas, edema local e sensação de queimadura são pouco frequentes. As manifestações locais podem ser acompanhadas de reações sistémicas tais como artralgia/mialgia (muito frequentes), cefaleias (frequente), urticária (frequente), náuseas (frequente), pirexia (frequente), vômitos (pouco frequente), dor abdominal (pouco frequente) ou asma (pouco frequente).

A excreção do complexo de ferro pode provocar uma descoloração castanho-avermelhada da urina.

Convulsões foram essencialmente notificadas em doentes dialisados com sobrecarga de alumínio (ver secção 4.4).

Foram notificados casos raros de transaminases aumentadas em doentes que foram tratados com Desferal; no entanto, não foi estabelecida uma relação causal com o fármaco.

Doentes tratados para sobrecarga de alumínio crónica

A terapêutica de quelação com Desferal para a sobrecarga de alumínio pode resultar em hipocalcemia e agravamento de hiperparatiroidismo (ver secção 4.4)

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sinais e sintomas

A administração inadvertida de uma sobredose ou a administração inadvertida em bólus intravenoso/perfusão intravenosa rápida pode estar associada com hipotensão, taquicardia e perturbações gástricas; já foram descritas perda aguda, embora passageira, da visão, afasia, agitação, cefaleias, náuseas, bradicardia, bem como já tem sido descrita insuficiência renal aguda (ver secção 4.8).

Tem sido descrito síndrome de dificuldade respiratória aguda na sequência de tratamento com doses de Desferal I.V. excessivamente elevadas, em doentes com intoxicação aguda por ferro, e também em doentes talassémicos (ver também secção 4.4).

Tratamento

Não existe antídoto específico. O tratamento com Desferal deve ser interrompido, instaurando-se as medidas sintomáticas apropriadas.

Desferal é dialisável.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 17 - Medicamentos usados no tratamento de intoxicações, código ATC: V03AC01

Mecanismo de ação

A desferrioxamina (DFO) forma complexos, predominantemente com o ião férrico e com os iões trivalentes de alumínio: as constantes de formação de complexo são 1031 e 1025,

respetivamente. A afinidade da DFO para os iões divalentes tais como o Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} é substancialmente menor (constantes de formação de complexo iguais ou inferiores a 10^{14}). A quelação ocorre numa base molar de 1:1, pelo que 1 g de DFO pode ligar, teoricamente, 85 mg de iões férricos ou 41 mg de Al^{3+} .

Em virtude das suas propriedades quelantes, a DFO é capaz de reter o ferro livre, quer plasmático quer celular, formando, conseqüentemente, o complexo ferrioxamina (FO). A excreção urinária de ferro do FO é predominantemente um reflexo do ferro derivado do turnover plasmático enquanto o ferro fecal reflete principalmente a quelação intrahepática do ferro. O ferro pode ser quelado a partir da ferritina e da hemosiderina mas é relativamente lento em concentrações de DFO clinicamente relevantes. A DFO não remove, contudo, o ferro da transferrina, da hemoglobina ou de outras substâncias contendo hemina.

A DFO pode, além disso, mobilizar e quelar o alumínio, formando um complexo aluminioxamina (AlO).

Efeitos farmacodinâmicos

Uma vez que ambos os complexos, FO e AlO , são totalmente excretados, a DFO promove a excreção do ferro e de alumínio na urina e fezes, reduzindo assim os depósitos patológicos de ferro ou alumínio nos órgãos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A DFO é rapidamente absorvida na sequência de administração intramuscular em bólus ou perfusão subcutânea lenta, embora seja fracamente absorvida no trato gastrointestinal em presença de mucosa intacta. A biodisponibilidade absoluta é inferior a 2% após administração oral de 1 g de DFO.

Durante a diálise peritoneal, a DFO é absorvida caso seja administrada no líquido de diálise.

Distribuição

Nos voluntários saudáveis, mediram-se concentrações plasmáticas pico de 15,5 micromol/l (8,7 microgramas/ml) 30 minutos após uma injeção intramuscular de 10 mg/kg de DFO.

Uma hora após a injeção, a concentração pico de FO era de 3,7 micromol/l (2,3 micrograma/ml). Após a perfusão intravenosa de 2 g (cerca de 29 mg/kg) de DFO a voluntários saudáveis, durante 2 horas, alcançaram-se concentrações médias da DFO, no estado de equilíbrio, de 30,5 micromol/l; a distribuição de DFO é muito rápida com uma semivida de distribuição média de 0,4 horas. A ligação, in vitro, da DFO às proteínas séricas é inferior a 10%.

Biotransformação

Foram isolados e identificados quatro metabolitos da DFO na urina de doentes com sobrecarga de ferro. As reações de biotransformação seguintes foram observadas com a DFO: transaminação e oxidação produzindo um metabolito ácido, beta-oxidação produzindo igualmente um metabolito ácido, descarboxilação e N-hidroxilação produzindo metabolitos neutros.

Eliminação

Tanto a DFO como a FO apresentam uma eliminação bifásica após injeção intramuscular nos voluntários saudáveis; no caso da DFO, a semivida de distribuição aparente corresponde, a 1 hora, enquanto para a FO, é igual a 2,4 horas. A semivida terminal aparente é de 6 horas para

ambas as substâncias. Seis horas após a injeção, 22% da dose aparece na urina sob a forma de DFO e 1% sob a forma de FO.

Características nos doentes

Nos doentes com hemocromatose, mediram-se níveis plasmáticos pico de 7,0 micromol/l (3,9 microgramas/ml) para a DFO e de 15,7 micromol/l (9,6 microgramas/ml) para a FO, 1 hora após uma injeção intramuscular de 10 mg/kg de DFO. Estes doentes eliminaram a DFO e a FO com semividas de 5,6 e 4,6 horas, respetivamente. Seis horas após a injeção, 17% da dose foi excretada na urina sob a forma de DFO e 12% sob a forma de FO.

Em doentes com talassemia a perfusão intravenosa contínua de 50 mg/kg/24 h de DFO resultou em níveis plasmáticos de DFO no estado de equilíbrio de 7,4 micromol/l (4,1 microgramas/ml). A eliminação da DFO do plasma foi bifásica com uma semivida de distribuição média de 0,28 horas e uma semivida 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 metabolito ligado ao ferro foi cerca de 54% da exposição à DFO em termos de AUC. A semivida de eliminação monoexponencial aparente do metabolito foi de 1,3 horas.

Nos doentes dialisados por insuficiência renal, tratados com 40 mg/kg de DFO perfundida por via I.V. durante 1 hora, a concentração plasmática no final da perfusão foi de 152 micromol/l (85,2 microgramas/ml) quando a perfusão foi administrada entre sessões de diálise. As concentrações plasmáticas da DFO registaram valores entre 13% e 27% inferiores quando a perfusão foi administrada durante a diálise. As concentrações de FO foram, em todos os casos, aproximadamente iguais a 7,0 micromol/l (4,3 microgramas/ml); para a AIO estes valores foram de 2 a 3 micromol/l (1,2 a 1,8 microgramas/ml). Após a interrupção da perfusão, a concentração plasmática de DFO registou uma rápida redução, com uma semivida de 20 minutos. Uma fração menor da dose foi eliminada com uma semivida mais longa, de 14 horas. As concentrações plasmáticas de AIO continuaram a aumentar até às 48 horas após a perfusão e atingiram valores de aproximadamente 7 micromol/l (4 microgramas/ml). Após a diálise, a concentração plasmática da AIO reduziu-se para 2,2 micromol/l (1,3 microgramas/ml).

A desferrioxamina foi usada como comparador num ensaio clínico aleatorizado, com duração de 1 anos, que investigou a utilização de outro quelante de ferro (deferassirox) em doentes com beta-talassemia e hemosiderose transfusional. Um total de 290 doentes foi tratado com desferrioxamina subcutânea com doses iniciais de 20 a 60 mg/kg, 5 dias por semana. O estudo mostrou um efeito dose-dependente da desferrioxamina nos níveis séricos de ferritina, concentração hepática de ferro e taxa de excreção de ferro.

A desferrioxamina foi também usada como comparador num segundo estudo aberto, aleatorizado, com a duração de 1 ano que investigou a utilização de deferassirox em doentes com anemia falciforme e hemosiderose transfusional. Um total de 63 doentes foi tratado com desferrioxamina subcutânea com doses iniciais de 20 a 60 mg/kg, pelo menos 5 dias por semana. No final do estudo, a variação média na concentração média de ferro hepático foi de - 0,7 mg Fe/g peso seco.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A administração subcutânea de doses elevadas de DFO em ratos, cães e gatos durante várias semanas causou opacidade no cristalino com formação de catarata.

A DFO não exibiu evidência de efeitos genotóxicos/mutagénicos nos ensaios in vitro (Teste de Ames) e nos ensaios in vivo (teste do micronúcleo em ratos). Não foram realizados quaisquer estudos prolongados sobre carcinogenicidade.

A DFO não foi teratogénica em ratos e murganhos. Em fetos de coelhos, que foram expostos in utero apenas a doses maternas tóxicas, verificaram-se algumas malformações do esqueleto axial. Apesar dos resultados deste estudo serem considerados de carácter preliminar, a teratogenicidade induzida pela DFO em coelhos, sob as condições experimentais usadas, não pode ser excluída (ver secção 4.6).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Não aplicável.

6.2 Incompatibilidades

- Solução injetável de heparina
- O soro fisiológico (0,9%) não deve ser utilizado como solvente da substância anidra; contudo, após reconstituição da solução de Desferal com água para injetáveis, o soro pode ser utilizado para diluição adicional.

6.3 Prazo de validade

18 meses

Após reconstituição: 24 horas

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

Cada frasco destina-se apenas a uma utilização. O produto deve ser usado imediatamente após a reconstituição (início do tratamento no espaço de 3 horas). Quando a reconstituição é efetuada em condições assépticas validadas, o produto pode ser armazenado por um período máximo de 24 horas à temperatura ambiente (abaixo de 25°C) antes da administração.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos para injetáveis de vidro transparente e incolor, de 7,5 ml, com tampa de borracha. Embalagens de 5 unidades.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Quando administrado por via parentérica, o fármaco deverá ser utilizado sob a forma de solução de 95mg/ml em água para preparações injetáveis, exceto para injeção I.M. que poderá requerer uma concentração mais elevada. A preparação do pó para solução injetável é apresentada nas Tabelas 1 e 2 para administrações subcutânea, intravenosa e intramuscular,

respetivamente. Após a injeção de uma quantidade apropriada de água para injetáveis no frasco contendo 500 mg de Desferal pó, agitando bem o frasco.
Só deverão ser utilizadas soluções límpidas e incolores a amareladas (ver secção 4.4).

Tabela 1: Preparação para administração subcutânea e intravenosa

Reconstitua Desferal com água estéril para injetáveis			
Tamanho do frasco	Quantidade de água estéril para injetáveis necessária para reconstituição	Teor total de fármaco 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

Reconstitua Desferal com água estéril para injetáveis			
Tamanho do frasco	Quantidade de água estéril para injetáveis necessária para reconstituição	Teor total de fármaco 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 95mg/ml após reconstituição pode ser submetida a diluição adicional com soluções normais para perfusão (NaCl 0,9%, glucose 5%, solução de Ringer, solução de Lactato de Ringer, soluções de diálise peritoneal, tais como Dianeal 137 Glucose 2,27%, Dianeal PD4 Glucose 2,27%, e CAPD/DPCA 2 Glucose 1,5%).

Para o teste de perfusão de Desferal e no tratamento da sobrecarga crónica de alumínio, a solução de 5,3 ml de Desferal no frasco de 500mg constitui uma dose adequada (5 mg/kg) para um doente com 100 kg de peso corporal. A quantidade apropriada de solução de Desferal, que depende do peso corporal do doente, deve ser retirada do frasco e adicionada a 150 ml de soro fisiológico a 0,9% (solução de NaCl).

Desferal dissolvido pode ser igualmente adicionado ao líquido de diálise e administrado por via intraperitoneal a doentes submetidos a CAPD ou CCPD.

O uso de Desferal na sobrecarga crónica de ferro, através de uma bomba de perfusão portátil encontra-se descrito, do seguinte modo, na informação destinada ao doente (ver ilustrações):

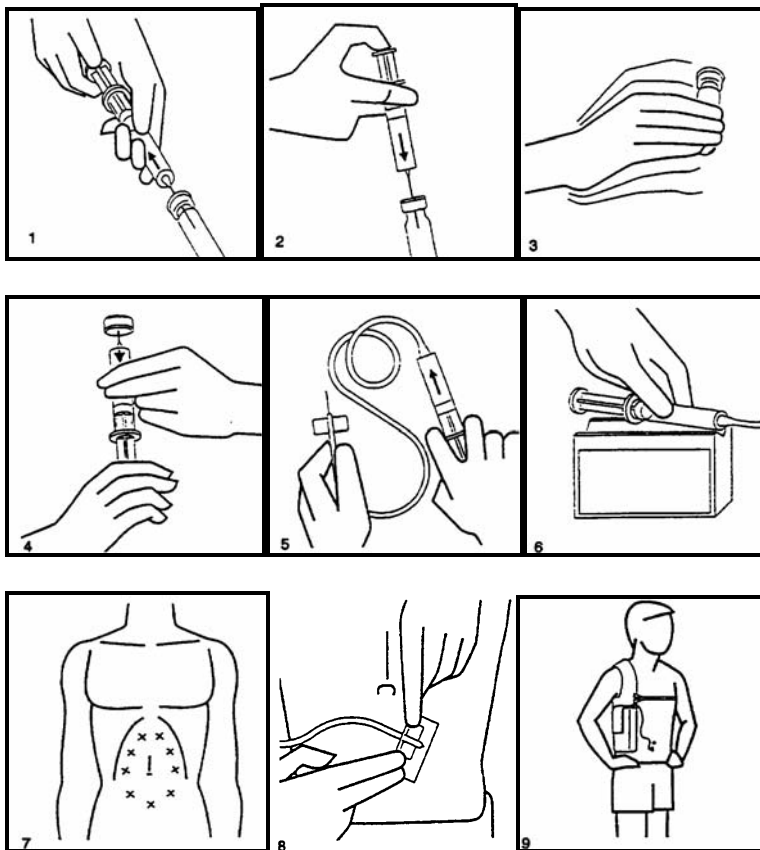
1. Transfira a água para preparações injetáveis para uma seringa.
2. Após limpar a tampa de borracha do frasco de Desferal com álcool, injete o conteúdo da seringa no frasco.
3. Agite cuidadosamente o frasco para dissolver o pó.
4. Transfira a solução assim obtida para a seringa.
5. Ligue o tubo de extensão à seringa, e ligue o tubo de extensão à agulha tipo butterfly, enchendo o volume vazio do tubo com a solução contida na seringa.
6. Coloque a seringa na bomba de perfusão.
7. Para a perfusão, poderá introduzir a agulha tipo butterfly sob a pele do abdómen, braço, coxa ou anca.

É fundamental, em primeiro lugar, limpar cuidadosamente a pele com álcool. Depois introduza firmemente a agulha, até aos rebordos, numa prega da pele formada com a sua mão livre. A ponta da agulha deverá mover-se livremente quando movimentar lateralmente a

agulha. Se tal não acontecer, a ponta da agulha poderá estar demasiado perto da pele. Tente novamente noutro local, após limpar com álcool.

8. Proceda à fixação da agulha com adesivo.

9. Os doentes transportam geralmente a bomba presa num cinto ou coldre. Muitos doentes consideram mais conveniente o uso noturno.



7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Novartis Farma-Produtos Farmacêuticos, S.A.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
2740-255 Porto Salvo
Portugal

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8103317- pó para solução injetável, 500 mg, 5 frascos para injetáveis de vidro transparente e incolor com capacidade de 7,5 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de março de 1964

Data de revisão: 31 de dezembro de 1997

Data da última renovação: 30 de setembro de 2001

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO