

DEFERASIROX

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Comprimidos para Suspensão

500mg

Bula do Profissional de Saúde

DEFERASIROX

Medicamento Genérico – Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÃO

Comprimido Para Suspensão de 500 mg - Embalagem com 28 comprimidos para suspensão.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido para suspensão contém:

	500 mg
deferasirox	500 mg
Excipientes: lactose monoidratada, crospovidona, povidona, laurilsulfato de sódio, celulose microcristalina, dióxido de silício e estearato de magnésio.	q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O deferasirox é indicado para o tratamento de sobrecarga crônica de ferro devido à transfusões de sangue (hemossiderose transfusional) em pacientes adultos e pediátricos (com 2 anos de idade ou mais).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo de fase III controlado, aberto e randomizado com comparador ativo para comparar deferasirox e desferroxamina foi conduzido em pacientes com beta-talassemia e hemossiderose transfusional. Pacientes com idade maior ou igual a 2 anos foram randomizados à razão de 1:1 para receber deferasirox oral nas doses iniciais de 5, 10, 20 ou 30 mg/kg uma vez ao dia ou desferroxamina subcutâneo nas doses iniciais de 20 a 60 mg/kg por pelo menos 5 dias por semana, baseados na concentração de ferro hepático (CHF) inicial (2 a 3, > 3 a 7, > 7 a 14 e > 14 mg de Fe/g de peso seco). Foi permitido que pacientes randomizados para desferroxamina que tiveram valores de CHF < 7 mg de Fe/g de peso seco continuassem em sua dose prévia de desferroxamina, mesmo que a dose fosse maior do que aquela estabelecida no protocolo.

A CHF foi avaliada no início da terapia e após 12 meses por biópsia hepática ou não invasivamente por susceptometria biomagnética. A taxa de sucesso, o desfecho primário de eficácia, foi definido com uma redução na CHF de > 3 mg de Fe/g de peso seco para valores iniciais > 10 mg de Fe/g de peso seco, redução de valores iniciais entre 7 e < 10 para < 7 mg de Fe/g de peso seco, ou manutenção ou redução para valores iniciais de < 7 mg de Fe/g de peso seco. O deferasirox seria declarado como não inferior à desferroxamina se o limite inferior do intervalo de confiança de 95% (*two-sided*) da diferença nas taxas de sucesso fosse acima de -15%.

No total, 586 pacientes foram randomizados. As características demográficas foram bem balanceadas. Entre os pacientes, 51% tinham < 16 anos de idade. As taxas globais de sucesso foram de 52,9% para deferasirox e 66,4% para desferroxamina com uma diferença de -13,5 nas taxas de sucesso e um IC de 95% de [-21,6 a -5,4]. A não inferioridade à desferroxamina não foi atingida porque o limite inferior do IC foi abaixo de -15%. Isto foi atribuído ao desequilíbrio da dose estabelecida no protocolo em relação à dose real nas duas coortes de doses mais baixas do braço da desferroxamina (**Tabela 1**). No entanto, a não inferioridade foi demonstrada no grupo de pacientes com níveis iniciais de CHF > 7 mg de Fe/g de peso seco que foram alocados para grupos de doses maiores (doses de deferasirox de 20 ou 30 mg/kg e doses de desferroxamina > 35 mg/kg). As taxas de sucesso com deferasirox e desferroxamina foram de 58,6% e 58,9%, respectivamente, e o limite inferior do IC de 95% (-10,2%) foi acima do limite de não inferioridade de -15%.

Em pacientes com CHF > 7 mg de Fe/g de peso seco que foram tratados com deferasirox 20 a 30 mg/kg por dia foi observada uma redução estatisticamente significativa na CHF inicial (-5,3 ± 8,0 mg de Fe/g de peso seco, p < 0,001, teste t) que não foi estatisticamente diferente da desferroxamina (-4,3 ± 5,8 mg de Fe/g de peso seco, p = 0,367). Os efeitos doses-dependentes na ferritina sérica e na razão de ferro excretado/recebido nas doses de deferasirox de 5 a 30 mg/kg também foram observados (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Razão de ferro excretado/recebido e mudança nos níveis de ferritina sérica no início e com 1 ano de tratamento no estudo de eficácia primária

Dose recomendada no protocolo (mg/kg/dia)		Dose média real prescrita (mg/kg/dia)		Proporção de ferro excretado/recebido		Níveis de ferritina sérica (µg/L) Mudança média a partir da inicial ± SD	
deferasirox	desferroxamina	deferasirox	desferroxamina	Média	Média	Média	Média

				deferassirox ± SD (n)	desferroxamina ± SD (n)	deferassirox ± SD (n)	desferroxamina ± SD (n)
5	20 - 30	6,2 ± 1,6	33,9 ± 9,9	0,58 ± 0,328 (15)	0,95 ± 0,101 (13)	+1189 ± 700 (15)	+211 ± 459 (13)
10	25 - 35	10,2 ± 1,2	36,7 ± 9,2	0,67 ± 0,365 (68)	0,98 ± 0,217 (75)	+833 ± 817 (73)	+32 ± 585 (77)
20	35 - 50	19,4 ± 1,7	42,4 ± 6,6	1,02 ± 0,398 (77)	1,13 ± 0,241 (87)	-36 ± 721 (80)	-364 ± 614 (89)
30	≥ 50	28,2 ± 3,5	51,6 ± 5,8	1,67 ± 0,716 (108)	1,44 ± 0,596 (98)	-926 ± 1416 (115)	-1003 ± 1428 (101)

Um segundo estudo de fase II, aberto e não comparativo, de eficácia e segurança de deferassirox administrado por um ano para pacientes com anemias crônicas e hemossiderose transfusional não tratáveis com desferroxamina também foi conduzido. Os pacientes receberam 5, 10, 20 ou 30 mg/kg por dia de deferassirox baseados na CHF inicial. O objetivo principal foi demonstrar uma taxa de sucesso significativamente maior do que 50% com deferassirox.

Um total de 184 pacientes foram tratados neste estudo: 85 pacientes com beta-talassemia e 99 pacientes com outras anemias congênicas ou adquiridas (síndromes mielodisplásicas, n = 47; síndrome de *Blackfan-Diamond*, n = 30; outras, n = 22). Entre os pacientes, 19% tinham < 16 anos e 16% tinham > 65. Trinta e sete pacientes não receberam terapia prévia de quelação. Na população total, a taxa de sucesso (50,5%) não foi estatisticamente maior do que 50%. Isto foi atribuído ao fato que as doses de 5 e 10 mg/kg foram insuficientes para a taxa de ferro que estava sendo recebido por transfusões sanguíneas. No entanto, em pacientes com CHF > 7 mg de Fe/g de peso seco para os quais a CHF inicial e ao final do estudo estavam disponíveis e que receberam deferassirox 20 a 30 mg/kg por dia, a taxa de sucesso foi 58,5% [p = 0,022 (50,3; 66,6)], e houve uma redução estatisticamente significativa na CHF absoluta do início ao final do estudo (- 5,5 ± 7,4 mg de Fe/g de peso seco, p < 0,001, teste t). Houve também um efeito dose-dependente na ferritina sérica e na razão de ferro excretado/recebido nas doses de 5 a 30 mg/kg por dia. Um terceiro estudo foi conduzido em pacientes com doença falciforme e hemossiderose transfusional. Este estudo foi um estudo de fase II, aberto, randomizado, de segurança e eficácia de deferassirox comparado à desferroxamina, administrados por um ano. Os pacientes foram randomizados para deferassirox nas doses de 5, 10, 20 ou 30 mg/kg por dia ou desferroxamina subcutânea nas doses de 20 a 60 mg/kg por dia por 5 dias por semana de acordo com a CHF inicial.

Um total de 195 pacientes foram tratados no estudo: 132 com deferassirox e 63 com desferroxamina. 44% dos pacientes tinham < 16 anos e 91% eram negros. No final do estudo, a mudança média na CHF na população per protocolo-1 (PP-1), que consistiu de pacientes que tiveram pelo menos uma avaliação de CHF após o início do estudo, foi -1,3 mg de Fe/g de peso seco para pacientes recebendo deferassirox (n = 113) e -0,7 mg de Fe/g de peso seco para pacientes recebendo desferroxamina (n = 54).

Um subestudo cardíaco foi conduzido como parte de um estudo de fase IV. O subestudo cardíaco foi de um ano, de braço único, aberto e prospectivo, e incluíram duas coortes de pacientes beta-talassemicos com sobrecarga de ferro grave com valores de fração de ejeção de ventrículo esquerdo (LVEF) > 56%. Foram estudados 114 pacientes com valores iniciais de T2* > 5 a < 20 ms, indicando siderose miocárdica (coorte de tratamento) e 78 pacientes com T2* cardíaco > 20 ms, indicando depósito de ferro cardíaco sem significância clínica (coorte de prevenção). Na coorte de tratamento, a dose inicial de deferassirox foi 30 mg/kg/dia, com escalonamento até o máximo de 40 mg/kg/dia. Na coorte de prevenção, a dose inicial foi 20-30 mg/kg/dia, com escalonamento até o máximo de 40 mg/kg/dia. O objetivo principal do subestudo cardíaco foi a mudança no T2* em um ano. Na coorte de tratamento, o T2* (média geométrica ± coeficiente de variação) aumentou significativamente do valor inicial de 11,2 ms ± 40,5% para 12,9 ms ± 49,5%, representando uma melhora significativa de 16% (p < 0,0001). Na coorte de prevenção, foi observada melhora no T2* em 69,5% dos pacientes e estabilização de T2* em 14,3% dos pacientes. A LVEF permaneceu estável e dentro da variação normal: 67,4 ± 5,7% a 67,1 ± 6,0%. Na coorte de prevenção, o T2* cardíaco permaneceu dentro da faixa normal e não mudou do valor inicial de 32,0 ms ± 25,6% a 32,5 ms ± 25,1% (+2%; p = 0,565), indicando que o tratamento diário com deferassirox pode prevenir sobrecarga de ferro cardíaca em pacientes com beta-talassemia com história de exposição transfusional alta e regular, e com transfusões em andamento.

Pacientes na coorte de tratamento do estudo de 1 ano tiveram a opção de participar em duas extensões de 1 ano. Durante o período de 3 anos de tratamento, houve melhora estatisticamente significativa (p < 0,0001), progressiva e clinicamente relevante na média geométrica do T2* cardíaco a partir do inicial no geral, no subgrupo com sobrecarga de ferro grave, o qual está associado a alto risco de insuficiência cardíaca (T2* > 5 a < 10 ms), e no subgrupo com sobrecarga de ferro leve a moderada (T2* 10 a < 20 ms) (**Tabela 2**). Usando a taxa da média geométrica, o aumento de T2* foi de 43% acima do inicial em todos os pacientes, 37% acima do inicial no subgrupo de T2* > 5 a < 10 ms, e 46% acima do inicial no subgrupo de T2* 10 a < 20 ms). O tratamento contínuo com deferassirox por até 3 anos em doses > 30 mg/kg/dia reduziu efetivamente o ferro cardíaco em pacientes com talassemia maior com siderose miocárdica, como mostrado pelo número de pacientes que tiveram seus T2* normalizados ou melhorados a uma categoria associada a menor risco de insuficiência cardíaca (**Tabela 3**).

Tabela 2 – Média Geométrica de T2* (ms) no início e no final dos anos 1, 2 e 3

Subgrupo inicial de T2* cardíaco	Início (Ano 0)	Fim do estudo inicial (Ano 1)	Fim da E1 (Ano 2)	Fim da E2 (Ano 3)
Geral	11,20 (n = 105)	1312,9 (n = 105)	14,79 (n = 95)	17,12 (n = 68)
T2* > 5 a < 10 ms	7,39 (n = 41)	8,15 (n = 41)	8,71 (n = 35)	10,53 (n = 24)
T2* 10 a < 20 ms	14,62 (n = 64)	17,39 (n = 64)	20,13 (n = 60)	22,32 (n = 44)

E1 = Final da primeira extensão de 1 ano

E2 = Final da segunda extensão de 1 ano

Tabela 3 – Tabela de transição do T2* cardíaco inicial até o fim da E2 (ano 3)

Subgrupo inicial de T2* cardíaco	Início (%)	< 5 ms (n (%))	5 - < 10 ms (n (%))	10 - < 20 ms (n (%))	≥ 20 ms (n (%))	Faltantes (n (%))
> 5 - < 10 ms (n = 39)	39 (100,0)	1 (2,6)	18 (46,2)	15 (38,5)	1 (2,6)	4 (10,3)

10 - < 20 ms (n = 62)	62 (100,0)		4 (6,5)	16 (25,8)	40 (64,5)	2 (3,2)
Todos os pacientes	101 (100,0)	1 (1,0)	22 (21,8)	31 (30,7)	41 (40,6)	6 (5,9)
(n = 101)						

Referências Bibliográficas

1. 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, 5, 5.3.5.1, 5100.
2. Report C1CL670A0108, A multi-center, open-label, non-comparative, phase II trial on efficacy and safety of ICL670 (5 - 40 mg/kg/day) given for at least 1 year to patients with chronic anemias and transfusional hemosiderosis unable to be treated with deferoxamine, 5, 5.3.5.2, 2878.
3. Report C1CL670A0109 interim report, 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, 5, 5.3.5.1, 14165.
4. 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.
5. Clinical Expert Statement on EXJADE® (deferisirox) - Cardiac Data (cardiac sub-study – C1CL670A2409). Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey, USA. 27 Apr 09.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Características farmacológicas

Grupo farmacoterapêutico: agente quelante de ferro, código ATC V03AC03.

Mecanismo de ação

O deferisirox é um quelante ativo oral que é altamente seletivo para ferro (III). É um agente tridentado que se liga ao ferro com alta afinidade na proporção 2:1. O deferisirox promove excreção de ferro, principalmente nas fezes. O deferisirox tem uma baixa afinidade por zinco e cobre, não alterando os níveis séricos destes metais.

Farmacodinâmica

Em um estudo de balanço metabólico de ferro em pacientes adultos talassêmicos com sobrecarga de ferro, deferisirox em doses diárias de 10, 20 e 40 mg/kg induziu média de excreção líquida de 0,119; 0,329 e 0,445 mg de Fe/kg de peso corpóreo por dia, respectivamente.

O deferisirox foi investigado em pacientes adultos e pediátricos (com 2 anos de idade ou mais) com sobrecarga crônica de ferro devido a transfusões sanguíneas. As condições clínicas que requeriam transfusão foram beta-talassemia, anemia falciforme e outras anemias congênitas e adquiridas (síndromes mielodisplásticas, síndrome de *Blackfan-Diamond*, anemia aplástica e outras anemias raras).

O tratamento diário com deferisirox nas doses de 20 e 30 mg/kg por um ano em pacientes adultos e pediátricos politransfundidos com beta-talassemia levou a reduções em indicadores de ferro corpóreo total; a concentração de ferro hepático foi reduzida em aproximadamente -0,4 e -8,9 mg de Fe/g de tecido hepático (peso seco da biópsia) em média, respectivamente, e a ferritina sérica foi reduzida em aproximadamente -36 e -926 micrograma/L em média, respectivamente. Nestas mesmas doses, as razões de excreção de ferro: consumo de ferro foram de 1,02 (indicando balanço líquido de ferro) e 1,67 (indicando remoção líquida de ferro), respectivamente. O deferisirox induziu respostas similares em pacientes com sobrecarga de ferro devido a outras anemias. Doses diárias de 10 mg/kg por um ano mantiveram os níveis de ferro hepático e de ferritina sérica e induziram o balanço líquido de ferro em pacientes recebendo transfusões eventuais ou transfusão de troca de hemácias (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). A ferritina sérica avaliada mensalmente refletiu as mudanças na concentração de ferro hepático, indicando que tendências na ferritina sérica podem ser usadas para monitorar a resposta à terapia.

Em pacientes com acúmulo cardíaco de ferro (MRI T2* < 20 ms), o tratamento com deferisirox mostrou remover o ferro cardíaco, demonstrado por melhora progressiva nos valores de T2* durante 3 anos de observação. Em pacientes sem acúmulo cardíaco, deferisirox mostrou prevenir o acúmulo cardíaco de ferro de modo clinicamente relevante (manutenção de T2* > 20 ms) durante 1 ano de observação, embora houvesse significativa exposição a transfusões sanguíneas.

Farmacocinética

Absorção - O deferisirox é absorvido após administração oral com um tempo mediano para a concentração plasmática máxima (t_{max}) de aproximadamente 1,5 a 4 horas. A biodisponibilidade absoluta (AUC) do deferisirox comprimidos é de aproximadamente 70% comparada a uma dose intravenosa. A exposição total (AUC) foi aproximadamente dobrada quando administrado junto com um jejum gorduroso (conteúdo de gordura > 50% das calorias), e por aproximadamente 50% quando administrado junto com um jejum convencional. A biodisponibilidade (AUC) do deferisirox foi moderadamente elevada (aproximadamente 13 a 25%) quando administrado 30 minutos antes das refeições com conteúdo normal ou alto de gordura. A exposição total (AUC) do deferisirox após administração dos comprimidos para suspensão em suco de laranja ou maçã foi equivalente à exposição total (AUC) obtida após administração dos comprimidos de deferisirox dispersos na água (razões relativas de AUC foram de 103% e 90%, respectivamente).

Distribuição - O deferisirox tem alta afinidade por proteínas plasmáticas (99%), quase exclusivamente pela albumina sérica, e tem um pequeno volume de distribuição, de aproximadamente 14 L em adultos.

Biotransformação - A glucuronidação é a principal via de metabolização do deferassirox, com subsequente excreção biliar. Parece ocorrer desconjugação de glucuronídeos no intestino e subsequente reabsorção (ciclo entero-hepático). O deferassirox é glucuronizado principalmente por UGT1A1 e, em um menor grau, por UGT1A3. O metabolismo oxidativo via CYP450 parece ter importância menor no metabolismo do deferassirox em humanos (8%). Não foi observada inibição do metabolismo *in vitro* do deferassirox por hidroxiureia. O deferassirox sofre reciclagem entero-hepática. Em estudo com voluntários saudáveis, a administração de colestiramina após uma dose única de deferassirox resultou em diminuição de 45% na exposição (AUC) de deferassirox.

Eliminação - O deferassirox e seus metabólitos são excretados principalmente nas fezes (84% da dose). A excreção renal do deferassirox e de seus metabólitos é mínima (8% da dose). A média da meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) variou de 8 a 16 horas.

Linearidade/não linearidade - A $C_{\max}$ e a AUC_{0-24h} do deferassirox aumentam de forma linear com doses abaixo das condições em estado de equilíbrio. A exposição em múltiplas dosagens aumentou linearmente a $C_{\max}$ com um fator de acúmulo de 1,3 a 2,3.

Populações especiais

Pacientes pediátricos - A exposição total em adolescentes (12 a ≤ 17 anos) e crianças (2 a < 12 anos) ao deferassirox após doses únicas ou múltiplas, foi menor do que em pacientes adultos. Em crianças menores de 6 anos, a exposição à droga é aproximadamente 50% menor do que em adultos. Como a dosagem é individualmente ajustada de acordo com a resposta à terapia, não são esperadas consequências clínicas.

Sexo - Mulheres têm um *clearance* (depuração) discretamente menor (aproximadamente 17,5%) para deferassirox comparadas aos homens. Como a dosagem é individualmente ajustada de acordo com a resposta à terapia, não são esperadas consequências clínicas.

Pacientes idosos - A farmacocinética do deferassirox não foi estudada em pacientes idosos (com 65 anos ou mais).

Insuficiência renal e hepática - A farmacocinética do deferassirox não foi estudada em pacientes com insuficiência renal. A AUC média de deferassirox em 6 indivíduos com insuficiência hepática leve (*Child-Pugh A*) aumentou 16% em relação àquela encontrada em 6 indivíduos com função hepática normal, enquanto que a AUC média de deferassirox em 6 indivíduos com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh B*) aumentou 76% em relação ao encontrado em 6 indivíduos com função hepática normal. A $C_{\max}$ média de deferassirox em indivíduos com disfunção hepática leve ou moderada aumentou 22% em relação ao encontrado em indivíduos com função hepática normal. O impacto da insuficiência hepática grave (*Child-Pugh C*) foi avaliado em apenas um indivíduo (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). A farmacocinética do deferassirox não foi influenciada por níveis de transaminases hepáticas até 5 vezes o limite superior para a idade.

Dados de segurança pré-clínicos

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para pacientes com sobrecarga de ferro, baseados em estudos convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade ou potencial carcinogênico. Os principais achados foram toxicidade renal e opacidade do cristalino (catarata). Achados similares foram observados em animais neonatos e jovens. A toxicidade renal é considerada principalmente devido à privação de ferro em animais que não tinham, previamente, sobrecarga de ferro (vide “**Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo**”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

O deferassirox é contraindicado quando o *clearance* (depuração) de creatinina é < 40 mL/min ou a creatinina sérica > 2 vezes o limite superior da normalidade na idade apropriada.

Em pacientes com síndrome mielodisplásica (SMD) de alto risco e pacientes com outras malignidades hematológicas e não hematológicas, nos quais não se esperam benefícios da terapia de quelação devido à rápida progressão da doença.

O deferassirox é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Advertências

A decisão de remover a sobrecarga de ferro deve ser individualizada e baseada nos riscos e benefícios clínicos antecipados da terapia de quelação (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Deve-se ter cautela ao ser usado em pacientes idosos devido à maior frequência de reações adversas.

Insuficiência Renal

Aumentos não progressivos na creatinina sérica foram observados em alguns pacientes tratados com deferassirox, geralmente dentro da variação normal. Isto foi observado em pacientes adultos e pediátricos com sobrecarga de ferro durante o primeiro ano de tratamento. Um estudo que avaliou a função renal de pacientes incluídos nos estudos de registro até 13 anos depois, confirmou a natureza não progressiva dessas observações de creatinina sérica. Casos de insuficiência renal aguda foram relatados após a comercialização de deferassirox (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). Embora a relação causal com deferassirox não pôde ser estabelecida, houve casos raros de insuficiência renal aguda que necessitaram de diálise ou com desfecho fatal.

É recomendado que a creatinina sérica e/ou o *clearance* (depuração) de creatinina sejam avaliados em duplicata antes de iniciar a terapia e seguida mensalmente durante o tratamento.

Pacientes com condições renais pré-existent, ou pacientes que estejam recebendo medicamentos que possam deprimir a função renal podem ter maior risco de complicações. Portanto, a creatinina sérica e/ou o *clearance* de creatinina devem ser monitorados semanalmente no primeiro mês após início ou modificação da terapia, e mensalmente durante o tratamento. Deve-se ter cautela ao ser usado em pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina entre 40 e 60 mL/min, particularmente nos casos em que há fatores de risco adicionais que possam comprometer a função renal, tais como medicações concomitantes, desidratação, ou infecções graves.

Tubulopatia renal foi relatada em pacientes tratados com deferassirox. A maioria destes pacientes eram crianças e adolescentes com beta-talassemia e níveis de ferritina sérica < 1.500 micrograma/L.

A redução ou interrupção da dose pode ser considerada caso ocorram anormalidades nos níveis de marcadores da função tubular renal e/ou como indicado clinicamente

Exames de proteinúria devem ser realizados mensalmente.

Deve-se ter cuidado para manter hidratação adequada em pacientes que apresentem diarreia ou vômito.

Para pacientes adultos, a dose diária de deferassirox pode ser reduzida para 10 mg/kg se um aumento não progressivo na creatinina sérica maior que 33% acima da média das medidas pré-tratamento for detectado em duas consultas consecutivas, e não puder ser atribuído a outras causas (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). Para pacientes pediátricos, a dose deve ser reduzida para 10 mg/kg se os níveis da creatinina sérica aumentarem acima do limite superior da normalidade para a idade em duas consultas consecutivas.

Se houver um aumento progressivo na creatinina sérica, além do limite superior para a idade, deferassirox deve ser interrompido. A terapia com deferassirox deve ser reiniciada dependendo das circunstâncias clínicas individuais.

As recomendações para o monitoramento da função renal estão resumidas na **Tabela 4**.

Tabela 4 Recomendações para o monitoramento da função renal

	Creatinina sérica		Clearance de creatinina
Antes do início da terapia	Duas vezes (2x)	e/ou	Duas vezes (2x)
Contraindicado	> 2 vezes do LSN* apropriado para a idade	ou	< 40 mL/min
Monitoramento	Mensalmente	e/ou	Mensalmente
	Para pacientes com condições renais pré-existent, ou pacientes que estão recebendo medicamentos que podem deprimir a função renal, pois podem ter mais risco de complicações. No primeiro mês após o início ou modificação da terapia, o monitoramento deve ser:		
	Semanalmente	e/ou	Semanalmente
Redução da dose diária de 10 mg/kg/dia (deferassirox comprimidos para suspensão) Se os seguintes parâmetros renais forem observados em duas visitas consecutivas e não puderem ser atribuídos a outras causas:			
Pacientes adultos	> 33% acima da média de pré-tratamento (aumento não progressivo)		
Pacientes pediátricos	> LSN* apropriado para a idade		
Após a redução da dose, interromper o tratamento, se:			
Pacientes adultos e pediátricos	Aumento progressivo da creatinina sérica além do limite superior do normal		
*LSN: limite superior do normal			

Insuficiência Hepática

O deferassirox não é recomendado em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh C*) (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e “**Farmacocinética - Populações Especiais**”).

O tratamento com deferassirox foi iniciado somente em pacientes com níveis de transaminases hepáticas até 5 vezes o limite superior da normalidade para a idade. A farmacocinética do deferassirox não foi influenciada por tais níveis de transaminase. O deferassirox é eliminado principalmente por glucuronidação e é minimamente (aproximadamente 8%) metabolizado pelas enzimas oxidativas do citocromo P450 (vide “**Farmacocinética**”).

Embora incomuns (0,3%), foram observadas, em estudos clínicos, elevações de transaminases maiores que 10 vezes o limite superior da normalidade, sugerindo hepatite. Houve relatos, pós-comercialização, de falência hepática em pacientes tratados com deferassirox. A maioria dos relatos de falência hepática envolveram pacientes com comorbidades significativas incluindo cirrose hepática e falência múltipla de órgãos; casos fatais foram relatados em alguns destes pacientes (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). É recomendado que as transaminases séricas, bilirrubina e fosfatase alcalina sejam monitoradas antes do início do tratamento, a cada 2 semanas durante o primeiro mês e depois mensalmente. Se houver um aumento persistente e progressivo nos níveis de transaminases séricas que não possa ser atribuído a outras causas, deferassirox deve ser interrompido. Uma vez que a causa dos testes anormais de função hepática seja esclarecida ou após retorno aos níveis normais, deve-se ter cautela ao reiniciar o tratamento com deferassirox em uma dose menor, seguida de um escalonamento gradual de dose.

Distúrbios sanguíneos

Após o início da comercialização, houve relatos (ambos espontâneos e de estudos clínicos) de citopenias em pacientes tratados com deferassirox. A maioria destes pacientes tinham distúrbios hematológicos pré-existent, que são frequentemente associados à falência medular (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). A relação destes episódios ao tratamento com deferassirox é incerta. De acordo com a prática clínica e o padrão de tais distúrbios hematológicos, contagens sanguíneas devem ser avaliadas regularmente. Em pacientes que desenvolvam citopenia de forma inexplicada, deve-se considerar a interrupção do tratamento com deferassirox. A reintrodução da terapia com deferassirox pode ser considerada, uma vez que a causa da citopenia seja elucidada.

Distúrbios Gastrointestinais

Podem ocorrer irritações gastrointestinais (GI) durante o tratamento com deferassirox. Foram relatadas ulcerações gastrointestinais superiores e hemorragia em pacientes recebendo deferassirox, inclusive em crianças e adolescentes. Houve raros relatos de hemorragias GI fatais, especialmente em pacientes idosos que tinham malignidades hematológicas avançadas e/ou contagem baixa de plaquetas. Em alguns pacientes foram observadas úlceras múltiplas (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). Médicos e pacientes devem ficar atentos aos sinais e sintomas de ulcerações GI e hemorragias durante a terapia com deferassirox e, se houver suspeita de um evento adverso GI grave, deve-se

iniciar avaliação adicional e tratamento prontamente. Houve relatos de úlceras complicadas com perfuração gastrointestinal (incluindo desfecho fatal).

Deve-se ter cautela em pacientes que estejam tomando deferassirox em combinação com drogas que são conhecidas como ulcerogênicas potenciais, tais como AINEs, corticosteroides, ou bisfosfonatos orais, em pacientes que estejam recebendo anticoagulantes (vide “**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”), e em pacientes com contagem plaquetária $< 50 \times 10^9/L$.

Reações de hipersensibilidade

Casos raros de reações graves de hipersensibilidade (tais como anafilaxia e angioedema) foram relatados em pacientes recebendo deferassirox, com o começo da reação ocorrendo, na maioria dos casos, dentro do primeiro mês de tratamento (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). No caso de reações graves, deferassirox deve ser descontinuado e intervenções médicas apropriadas devem ser instituídas. O deferassirox não deve ser reintroduzido em pacientes que sofreram reações de hipersensibilidade anteriores com deferassirox, devido ao risco de choque anafilático.

Distúrbios de pele

Foram relatadas reações adversas cutâneas graves (RCGA), incluindo síndrome de *Stevens-Johnson*, necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS), as quais podem cursar com risco de morte ou ser fatais. Pacientes devem ser avisados sobre os sinais e sintomas de reações cutâneas graves adversas e ser monitorados de perto. Se houver suspeita de RCGA, o deferassirox deve ser descontinuado imediatamente e não deve ser reintroduzido.

Casos raros de eritema multiforme foram relatados durante o tratamento com deferassirox.

Erupções cutâneas (*rash*) podem aparecer durante o tratamento com deferassirox. Para os casos de erupções cutâneas (*rash*) de severidade leve ou moderada, deferassirox deve ser continuado sem ajuste de dose, uma vez que a erupção cutânea (*rash*) frequentemente se resolve espontaneamente. Para erupções cutâneas (*rash*) mais graves, onde a interrupção do tratamento pode ser necessária, deferassirox pode ser reintroduzido após resolução da erupção cutânea (*rash*) em uma dose menor, seguida por escalonamento gradual de dose.

Visão e audição

Distúrbios auditivos (diminuição de audição) e oculares (opacidade de cristalino) foram reportados com o tratamento com deferassirox (vide “**REAÇÕES ADVERSAS**”). Testes auditivos e oftalmológicos (incluindo fundoscopia) são recomendados antes do início do tratamento com deferassirox e em intervalos regulares durante a terapia (a cada 12 meses). A redução ou interrupção da dose pode ser considerada, se estes distúrbios forem observados.

Outras considerações

É recomendado que a ferritina sérica seja dosada todo mês para avaliação da resposta do paciente à terapia (vide “**Posologia**”). Em pacientes nos quais o nível de ferritina sérica atingiu o valor desejado (normalmente entre 500 e 1.000 microgramas/L), reduções de dose em etapas de 5 a 10 mg/kg devem ser consideradas para manter os níveis de ferritina sérica dentro da faixa alvo. Se a ferritina sérica cair consistentemente abaixo de 500 µg/L, a interrupção do tratamento deve ser considerada.

Assim como com outros quelantes de ferro, o risco de toxicidade de deferassirox pode ser aumentado quando doses mais altas são administradas inapropriadamente a pacientes com baixa sobrecarga de ferro ou com níveis de ferritina sérica que estejam levemente elevados.

O monitoramento mensal da ferritina sérica é recomendado para avaliar a resposta do paciente à terapia e evitar a superquelação. Recomenda-se monitoramento mais rigoroso dos níveis séricos de ferritina, bem como da função renal e hepática, durante os períodos de tratamento com doses elevadas e quando os níveis de ferritina sérica estiverem próximos do intervalo-alvo. A redução da dose pode ser considerada para evitar a superquelação (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”). O deferassirox não foi associado com retardo no crescimento de crianças seguidas por até 5 anos em estudos clínicos com comprimidos para suspensão. Entretanto, como uma medida geral de precaução, o peso corpóreo e o crescimento longitudinal em pacientes pediátricos podem ser monitorados em intervalos regulares (a cada 12 meses).

Os comprimidos contêm lactose (1,1 mg de lactose para cada mg de deferassirox). Este medicamento não é recomendado para pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, de deficiência grave de lactase ou de má absorção de glicose-galactose.

Usos específicos

Gravidez, lactação, mulheres e homens com potencial reprodutivo

Gravidez

Resumo de risco – Não estão disponíveis dados clínicos em mulheres grávidas expostas a deferassirox. Estudos em animais têm demonstrado alguma toxicidade reprodutiva em doses tóxicas para as mães (vide “**Dados de segurança pré-clínicos**”). O risco potencial para humanos não é conhecido.

Como precaução, é recomendado que deferassirox não seja usado durante a gravidez, a menos que claramente necessário.

O deferassirox enquadra-se na categoria C de risco na gravidez.

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

Dados em animais - O potencial de toxicidade para a reprodução foi avaliado em ratos e coelhos.

Estes estudos mostraram que deferassirox não foi teratogênico em ratos ou coelhos, mas causou aumento da frequência de variações esqueléticas e de ratos nascidos mortos com altas doses que foram altamente tóxicas para a mãe não sobrecarregada com ferro.

O deferassirox não causou outros efeitos na fertilidade ou reprodução.

Lactação

Resumo de risco – Não se sabe se o deferassirox é transferido para o leite humano.

Em estudos em animais, deferassirox foi demonstrado ser rápido e extensivamente transferido para o leite materno. Não foram observados efeitos na prole com doses não tóxicas de deferassirox para as mães. A lactação não é recomendada durante o tratamento com deferassirox.

Mulheres e homens com potencial reprodutivo

Contracepção – Deve-se ter precaução quando deferassirox for combinado com agentes contraceptivos hormonais que são metabolizados pela CYP3A4 devido a uma possível diminuição na eficácia dos agentes contraceptivos (vide “**INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**”).

Infertilidade – O deferassirox não afetou a fertilidade ou reprodução em estudos com ratos mesmo em doses tóxicas.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas - Não foram realizados estudos para avaliação dos efeitos de deferassirox sobre a habilidade de dirigir veículos e/ou operar máquinas. Pacientes que apresentaram tontura, uma reação adversa incomum, devem ter cuidado ao dirigir veículos ou operar máquinas.

Incompatibilidade - A dispersão em bebidas gaseificadas ou leite não é recomendada devido à formação de espuma e lenta dispersão, respectivamente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Agentes que podem diminuir a exposição sistêmica ao deferassirox

Em estudo com voluntários sadios, a administração concomitante de deferassirox (dose única de 30 mg/kg, comprimidos para suspensão) e rifampicina, potente indutor de UDP-glucosiltransferase (UGT) (dose repetida de 600 mg/dia) resultou em diminuição da exposição de deferassirox de 44% (IC de 90%: 37% - 51%). Desta forma, o uso concomitante de deferassirox com indutores potentes de UGT (ex.: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) pode resultar na diminuição da eficácia de deferassirox. Se deferassirox e um indutor potente de UGT forem usados concomitantemente, aumentos na dose de deferassirox devem ser considerados baseando-se na resposta clínica à terapia.

Interação com alimentos

A biodisponibilidade do deferassirox comprimidos para suspensão foi aumentada para uma extensão variável quando tomada ao longo da refeição. Embora a biodisponibilidade tenha sido quase dobrada quando deferassirox foi ingerido com refeições contendo alto teor de gordura, este aumento também variou de forma importante com outros teores de gordura e horários de ingestão de deferassirox com relação às refeições (vide “**Farmacocinética: Absorção**”). Como nos estudos pivotais, deferassirox foi administrado em pacientes com estômago vazio, recomenda-se que deferassirox deva ser tomado com o estômago vazio, recomenda-se que deferassirox deva ser tomado com o estômago vazio, pelo menos 30 minutos antes da refeição, e de preferência no mesmo horário todos os dias (vide “**POSOLOGIA E MODO DE USAR**”).

Interação com midazolam e outros agentes metabolizados pelo CYP3A4

Em um estudo com voluntários sadios, a administração concomitante de deferassirox comprimidos para suspensão e midazolam (um substrato do CYP3A4) resultou na diminuição da exposição de midazolam em 17% (IC de 90%: 8% - 26%). Na prática clínica, este efeito pode ser mais pronunciado. Portanto, devido à possível diminuição na eficácia, deve-se ter cautela quando deferassirox for combinado com substâncias metabolizadas pelo CYP3A4 (como ciclosporina, sinvastatina, contraceptivos hormonais).

Interação com repaglinida e outros agentes metabolizados pelo CYP2C8

Em estudo com voluntários sadios, a administração concomitante de deferassirox (dose repetida de 30 mg/kg/dia, comprimidos para suspensão) com repaglinida, um substrato da CYP2C8 (dose única de 0,5 mg), resultou em aumento na AUC e C_{max} de repaglinida de 131% (IC de 90%: 103% - 164%) e 62% (IC de 90%: 42% - 84%), respectivamente. Quando deferassirox e repaglinida são usados concomitantemente, deve ser feito monitoramento cuidadoso dos níveis de glicose. A interação entre deferassirox e outros substratos da CYP2C8, como paclitaxel, não pode ser excluída.

Interação com teofilina e outros agentes metabolizados pelo CYP1A2

Em um estudo com voluntários sadios, a administração concomitante de deferassirox (dose repetida de 30 mg/kg/dia, comprimidos para suspensão) com teofilina, um substrato do CYP1A2 (dose única de 120 mg), resultou em aumento da AUC da teofilina em 84% (IC de 90%: 73% a 95%). A C_{max} da dose única não foi afetada, mas um aumento da C_{max} de teofilina deverá ocorrer com administração crônica. Quando deferassirox e teofilina são utilizados concomitantemente, o monitoramento da concentração de teofilina e uma possível redução da dose de teofilina devem ser considerados. Uma interação entre deferassirox e outros substratos de CYP1A2 pode ser possível.

Interação com bussulfano

Com base nos relatórios da Literatura, a administração concomitante de deferassirox e bussulfano resultou em um aumento da exposição ao bussulfano (AUC). O aumento da AUC variou aproximadamente 40 a 150%. O mecanismo da interação permanece incerto. Deve-se ter precaução quando o deferassirox é combinado com bussulfano e as concentrações plasmáticas de bussulfano do paciente devem ser monitoradas.

Outras informações

Não foram observadas interações entre deferassirox e digoxina em voluntários sadios.

A administração concomitante de deferassirox e vitamina C não foi estudada formalmente. As doses de vitamina C até 200 mg por dia não foram associadas com reações adversas.

O perfil de segurança de deferassirox em combinação com outros quelantes de ferro (deferroxamina, deferiprona) observado nos estudos clínicos, experiência pós-comercialização ou literatura publicada (conforme o caso) foi consistente com o caracterizado para monoterapia.

A administração concomitante de deferasirox e preparações antiácidas contendo alumínio não foi estudada formalmente. Embora deferasirox tenha uma afinidade mais baixa por alumínio que por ferro, comprimidos de deferasirox não devem ser tomados com preparações antiácidas contendo alumínio.

A administração concomitante de deferasirox com drogas que são conhecidas como ulcerogênicas potenciais, tais como AINEs, corticosteroides, ou bisfosfonatos orais, e o uso de deferasirox em pacientes recebendo anticoagulantes podem aumentar o risco de irritação gastrointestinal (vide “**Advertências e precauções**”).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).

O prazo de validade é de 24 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.

Aspecto físico

Comprimido para suspensão, branco a amarelado, formato circular, plano e com bordas chanfradas.

Características organolépticas

Sabor e odor característicos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Método de administração

O DEFERASIROX deve ser tomado uma vez por dia com o estômago vazio pelo menos 30 minutos antes da refeição e, de preferência, no mesmo horário todos os dias. Os comprimidos são dispersíveis por agitação em um copo de água ou suco de laranja ou maçã (100 - 200 mL) até que uma fina suspensão seja obtida. Após a ingestão da suspensão, qualquer resíduo deve ser novamente disperso em um pequeno volume de água ou suco de laranja ou maçã e ingerido. Os comprimidos não devem ser mastigados ou engolidos inteiros. A dispersão em bebidas gaseificadas ou leite não é recomendada devido à formação de espuma e à demora para dispersão, respectivamente.

Posologia

Recomenda-se que a terapia com DEFERASIROX seja iniciada após a transfusão de aproximadamente 20 unidades (aproximadamente 100 mL/kg) de bolsas de hemácias ou quando há evidência de sobrecarga crônica de ferro por avaliação clínica (p. ex. ferritina sérica > 1000 microgramas/L). As doses (em mg/kg) devem ser calculadas e arredondadas para um número mais próximo de comprimidos inteiros.

A terapia com agentes quelantes de ferro tem o objetivo de remover a quantidade de ferro administrada nas transfusões e, quando necessário, reduzir a carga de ferro existente. A decisão de remover o acúmulo de ferro deve ser individualizada com base no benefício clínico já comprovado e nos riscos da terapia de quelação.

Dose inicial

A dose diária inicial de deferasirox é de 20 mg/kg de peso corpóreo.

Uma dose diária inicial de 30 mg/kg pode ser considerada para pacientes recebendo mais que 14 mL/kg/mês de hemácias (aproximadamente mais de 4 unidades/mês para um adulto) e para aqueles cujo objetivo é reduzir a sobrecarga de ferro.

Uma dose inicial de 10 mg/kg pode ser considerada para pacientes recebendo menos que 7 mL/kg/mês de hemácias (aproximadamente menos de 2 unidades/mês para um adulto) e para aqueles cujo objetivo é a manutenção do nível de ferro no organismo.

Para pacientes que já estão bem controlados com o tratamento com desferroxamina, uma dose inicial de deferasirox equivale numericamente à metade da dose de desferroxamina administrada [por ex.: um paciente recebendo 40 mg/kg/dia de desferroxamina, por 5 dias na semana (ou equivalente), pode ser transferido para o tratamento com deferasirox utilizando uma dose inicial de 20mg/kg/dia].

Ajuste de dose

Recomenda-se que a ferritina sérica seja monitorada todo mês e que a dose de deferasirox seja ajustada, se necessário, a cada 3 a 6 meses, baseando-se na tendência da ferritina sérica. Ajustes de dose podem ser feitos por etapas de 5 a 10 mg/kg e de acordo com as respostas individuais dos pacientes e seus objetivos terapêuticos (manutenção ou redução da sobrecarga de ferro). Em pacientes não controlados adequadamente com doses de 30 mg/kg (por exemplo, níveis de ferritina sérica persistentemente acima de 2.500 microgramas/L, e não mostrando uma tendência decrescente ao longo do tempo) doses de até 40 mg/kg podem ser consideradas. As doses acima de 40 mg/kg não são recomendadas porque há somente experiências limitadas com doses acima deste nível.

Em pacientes nos quais o nível de ferritina sérica atinge o valor desejado (geralmente entre 500 e 1.000 microgramas/L), reduções de doses em etapas de 5 a 10 mg/kg devem ser consideradas até a manutenção do nível de ferritina sérico dentro do intervalo desejado. Se a ferritina sérica cair consistentemente abaixo de 500 microgramas/L, deve ser considerada a interrupção do tratamento. Como ocorre com outros quelantes de ferro, o risco de toxicidade de deferasirox pode ser aumentado quando pacientes com baixa carga de ferro ou com níveis de ferritina sérica ligeiramente elevados recebem doses mais altas inapropriadamente (vide “**Advertências e precauções**”).

As doses recomendadas estão apresentadas na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Sobrecarga de ferro transfusional: Doses recomendadas

	deferasirox Comprimidos para suspensão	Transfusões	Ferritina sérica
Dose inicial	20 mg/kg/dia	Após 20 unidades (cerca de 100 mL/kg) de bolsas de hemácias	ou > 1,000 µg/L
Dose inicial alternativa	30 mg/kg/dia	> 14 mL/kg/mês de bolsa de hemácias (aprox. > 4 unidades/mês para um adulto)	
	10 mg/kg/dia	< 7 mL/kg/mês de bolsa de hemácias (aprox. < 2 unidades/mês para um adulto)	
Para pacientes bem administrados com deferroxamina*	Metade da dose de deferroxamina		
Etapas de ajuste (cada 3-6 meses)	Aumento 5-10 mg/kg/dia Até 40 mg/kg/dia		> 2,500 µg/L
	Redução 5-10 mg/kg/dia Quando o objetivo é atingido		500 1,000 µg/L
Dose máxima	40 mg/kg/dia		
Considerar a interrupção da dose			< 500 µg/L
*Conversão de dose (explicação mais detalhada na Tabela 6)			

As informações sobre a conversão de dose entre comprimidos para suspensão com a deferroxamina, são mostradas na **Tabela 6** abaixo.

Tabela 6 - Conversão de dose

Dose de deferroxamina**	Dose diária de deferasirox Comprimidos para suspensão
10 mg/kg	5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg
50 mg/kg	25 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg
Não aplicável*	35 mg/kg
Não aplicável*	40 mg/kg

* Não recomendado na bula de deferroxamina

** Para pacientes já bem administrado em tratamento com deferroxamina

Populações especiais

- **Pacientes com insuficiência renal** - O tratamento com deferasirox deve ser usado com cautela em pacientes com níveis de creatinina sérica acima do limite para a idade. Deve-se ter cautela especialmente ao ser usado em pacientes com *clearance* (depuração) de creatinina entre 40 e 60 mL/min, particularmente nos casos em que há fatores de risco adicionais que podem comprometer a função renal, tais como medicações concomitantes, desidratação, ou infecções graves. As recomendações de dosagem inicial para pacientes com insuficiência renal são as mesmas descritas acima. A creatinina sérica deve ser monitorada mensalmente em todos os pacientes e, se necessário, doses diárias podem ser reduzidas em 10 mg/kg (vide “**Advertências e precauções**”).

- **Pacientes com insuficiência hepática** - O deferasirox foi estudado em um ensaio clínico em pacientes com insuficiência hepática. Para pacientes com insuficiência hepática moderada (*Child-Pugh B*), a dose inicial deve ser reduzida em aproximadamente 50%. O deferasirox não deve ser utilizado em pacientes com insuficiência hepática grave (*Child-Pugh C*) (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**” e “**Farmacocinética - Populações Especiais**”).

A função hepática em todos os pacientes deve ser monitorada antes de iniciar o tratamento, a cada 2 semanas durante o primeiro mês e depois mensalmente (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

- **Pacientes pediátricos** - As recomendações de dosagem para pacientes pediátricos são as mesmas para pacientes adultos. Recomenda-se que a ferritina sérica seja monitorada mensalmente para avaliar a resposta do paciente à terapia e minimizar o risco de superquelação (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). Mudanças no peso de pacientes pediátricos ao longo do tempo devem ser consideradas no cálculo da dose.

- **Pacientes idosos** - As recomendações de dosagem para pacientes idosos são as mesmas descritas acima.

Em estudos clínicos, pacientes idosos tiveram uma frequência maior de reações adversas do que pacientes mais jovens e devem ser monitorados cautelosamente para reações adversas que podem requerer o ajuste de dose.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações mais frequentes reportadas durante o tratamento crônico com deferassirox comprimidos para suspensão em pacientes adultos e pediátricos incluem distúrbios gastrointestinais em aproximadamente 26% dos pacientes (principalmente náusea, vômito, diarreia ou dor abdominal), e erupção cutânea (*rash*) em aproximadamente 7% dos pacientes. Estas reações são dose-dependentes, na maioria das vezes leves a moderadas, geralmente transitórias e, na sua maior parte, se resolvem até mesmo se o tratamento for continuado. Aumentos leves, não progressivos, da creatinina sérica, na maioria das vezes dentro dos limites normais, ocorrem em aproximadamente 36% dos pacientes.

Estes são dose-dependentes, que frequentemente se resolvem espontaneamente e, algumas vezes, podem ser aliviados pela redução de dose (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

Em estudos clínicos com pacientes com sobrecarga de ferro devido a transfusões de sangue, foram reportadas elevações de transaminases hepáticas em aproximadamente 2% dos pacientes. Não houve dependência na dose e a maioria destes pacientes tinha níveis elevados antes de receber deferassirox. Elevações de transaminases maiores do que 10 vezes o limite superior da normalidade, sugerindo hepatite, foram incomuns (0,3%). Houve relatos pós-comercialização de falência hepática em pacientes tratados com deferassirox. A maioria dos relatos de falência hepática envolveram pacientes com comorbidades significativas, incluindo cirrose hepática e falência múltipla de órgãos; casos fatais foram relatados em alguns destes pacientes.

Diminuição da acuidade auditiva (principalmente sons de alta frequência) e opacidade do cristalino (catarata prematura) foram incommumente observados em pacientes tratados com deferassirox, assim como ocorre com outros quelantes de ferro (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”).

As seguintes reações adversas, listadas na **Tabela 7**, foram relatadas em estudos clínicos após tratamento com deferassirox. As reações adversas foram classificadas abaixo usando a seguinte convenção: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$, $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada grupo de frequência, reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela resumida de reações adversas de estudos clínicos

Tabela 7 - Reações adversas relatadas nos estudos clínicos

Distúrbios psiquiátricos

Incomum: Ansiedade, distúrbios do sono

Distúrbios do sistema nervoso

Comum: Cefaleia

Incomum: Tontura

Distúrbios visuais

Incomum: Catarata, maculopatia

Rara: Neurite óptica

Distúrbios auditivos e do labirinto

Incomum: Surdez

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Incomum: Dor na laringe

Distúrbios gastrointestinais

Comum: Diarreia, constipação, vômito, náusea, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia

Incomum: Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluindo úlceras múltiplas), úlcera duodenal, gastrite, pancreatite aguda

Rara: Esofagite

Distúrbios hepatobiliares

Comum: Aumento de transaminases

Incomum: Hepatite, colelitíase

Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos

Comum: Erupção cutânea (*rash*), prurido

Incomum: Distúrbios de pigmentação

Rara: Eritema multiforme, reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)

Distúrbios renais e urinários

Muito comum: Aumento de creatinina sérica

Comum: Proteinúria

Incomum: Disfunção tubular renal (síndrome de *Fanconi*)

Distúrbios gerais e condições do local de administração

Incomum: Pirexia, edema, fadiga

Lista de reações adversas de relatos espontâneos pós-comercialização

Reações adversas relatadas espontaneamente, apresentadas na **Tabela 8**, foram reportadas voluntariamente e nem sempre é possível estabelecer uma frequência confiável ou uma relação causal com a exposição à droga.

Tabela 8 Reações adversas derivadas de relatos espontâneos (frequência não conhecida)

Distúrbios do sistema imunológico

Reações de hipersensibilidade (incluindo reações anafiláticas e angioedema).

Distúrbios gastrointestinais

Perfuração gastrointestinal

Distúrbios hepatobiliares

Falência hepática

Distúrbios da pele e de tecidos subcutâneos

Síndrome de *Stevens-Johnson*, vasculite de hipersensibilidade, urticária, alopecia, necrólise epidérmica tóxica (NET).

Distúrbios renais e urinários

Necrose tubular renal, falência renal aguda (na maioria, aumentos de creatinina sérica ≥ 2 vezes o limite superior da normalidade e, geralmente, reversível após interrupção do tratamento); nefrite tubulointersticial.

Descrição das reações adversas selecionadas

Citopenias - Após a comercialização, ocorreram relatos (ambos espontâneos e de estudos clínicos) de citopenias, incluindo neutropenia, trombocitopenia, e anemia agravada em pacientes tratados com deferasiroxi. A maioria destes pacientes tinham distúrbios hematológicos pré-existent, que são frequentemente associados à falência medular (vide “**ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**”). A relação destes episódios com o tratamento com deferasiroxi é incerta.

Pancreatite

Casos de pancreatite aguda grave foram observados com e sem condições biliares subjacentes documentadas.

População pediátrica

Tubulopatia renal foi relatada em pacientes tratados com deferasiroxi. A maioria destes pacientes eram crianças e adolescentes com beta-talassemia e níveis de ferritina sérica < 1.500 micrograma/L.

Em um estudo observacional de 5 anos no qual 267 crianças com idade de 2 a < 6 anos (no momento da inscrição) com hemossiderose transfusional receberam deferasiroxi, não foram encontrados dados inesperados de segurança em relação a eventos adversos (EAs) ou alterações laboratoriais. Aumento da creatinina sérica em $> 33\%$ e acima do limite superior do normal (LSN) em ≥ 2 ocasiões consecutivas foi observado em 3,1% das crianças e elevação de alanina aminotransferase (ALT) maior do que 5 vezes o LSN foi relatada em 4,3% das crianças. As reações adversas mais frequentemente observadas relacionadas com suspeita de relação com o medicamento estudado foram o aumento da ALT (21,1%), aumento da aspartato aminotransferase (AST, 11,9%), vômitos (5,4%), erupção cutânea (5,0%), aumento da creatinina no sangue (3,8 %), dor abdominal (3,1%) e diarreia (1,9%). O crescimento e desenvolvimento globais não foram afetados nesta população pediátrica.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Casos de superdose (de 2 a 3 vezes a dose prescrita por várias semanas) foram relatados. Um dos casos, resultou em hepatite subclínica que foi resolvida sem consequências a longo prazo após a interrupção da dose. Doses únicas de 80 mg/kg em pacientes talassêmicos com sobrecarga de ferro foram toleradas, sendo observados somente náusea leve e diarreia. Doses únicas até 40 mg/kg em indivíduos normais foram bem toleradas.

Os primeiros sinais de overdose aguda são os efeitos digestivos, como dor abdominal, diarreia, náusea e vômito. Foram notificados distúrbios hepáticos e renais, incluindo casos de enzimas hepáticas e aumento da creatinina com a recuperação após a descontinuação do tratamento. Uma dose única administrada erroneamente de 90 mg/kg levou à síndrome de Fanconi, a qual foi resolvida após o tratamento.

Não há antídoto específico para o deferasiroxi. Podem ser indicados procedimentos

padrões para o tratamento de superdose (por exemplo, indução de êmese ou lavagem

gástrica), bem como tratamento sintomático, conforme clinicamente apropriado.Em

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

DIZERES LEGAIS**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

MS 1.0646.0220

Farm. Resp.: Maurício Ribeiro Miguel - CRF-SP Nº 26.565

Registrado por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras.
Taboão da Serra– SP
CNPJ: 61.282.661/0001-41

Fabricado e embalado por:

Mariol Industrial Ltda.
Avenida Mario de Oliveira, 605
Barretos – SP

Ou

Embalado por:

Laboratório Químico Farmacêutico Bergamo Ltda.
Rua Rafael de Marco, 43 – Pq. Industrial – Jd. das Oliveiras.
Taboão da Serra – SP

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 30/07/2021.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/11/2021.

0800 011 3653

SAC

sacbergamo@amgen.com



DEF_COM SUS_EMB BER_VPS_01-2

Histórico de alteração para bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de Bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações Relacionadas
29/11/2021	4702128/21-3	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	VP/VPS	500 MG COM SUS CT BL AL AL X 28
29/11/2021	Versão atual	10452 - GENÉRICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Dizeres legais	VP/VPS	500 MG COM SUS CT BL AL AL X 28