



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **7831**

BUENOS AIRES, 25 SEP 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017402-14-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para el producto DESFERAL / METASULFONATO DE DESFERRIOXAMINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, METASULFONATO DE DESFERRIOXAMINA 500 mg, autorizado por el Certificado N° 31.954.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96, 2349/97 y Circular N° 4/13.

Que a fojas 262 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

hp
A



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

7831

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 159 a 206, e información para el paciente de fojas 208 a 260, desglosando de fojas 159 a 174 y 208 a 216, para la Especialidad Medicinal denominada DESFERAL / METASULFONATO DE DEFERRIOXAMINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE, METASULFONATO DE DEFERRIOXAMINA 500 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 31.954 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-017402-14-5

DISPOSICIÓN N°

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

R.F.
/

783 25 SEP 2015

ORIGINAL



Novartis

**DESFERAL®
METASULFONATO DE DESFERRIOXAMINA**

Frasco-ampolla con la sustancia activa seca para inyecciones

Venta bajo receta

Industria Suiza

FÓRMULA

Cada frasco-ampolla contiene:

Metasulfonato de desferrioxamina..... 500 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente quelante. Código ATC: V03A C01

INDICACIONES

Terapéuticas

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro, con monoterapia quelante de hierro, por ejemplo:

- Hemosiderosis por transfusión, como en las observadas en la talasemia mayor, anemia sideroblástica, anemia hemolítica autoinmune y otras anemias crónicas.
- Hemocromatosis idiopática (primaria) en pacientes que no toleran la flebotomía a causa de patologías concomitantes (por ej. anemia grave, cardiopatía, hipoproteinemia).
- Sobrecarga de hierro asociada con porfiria cutánea tardía en pacientes que no toleran flebotomía.

Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro

Tratamiento de la sobrecarga crónica por aluminio en pacientes con insuficiencia renal de carácter terminal (sometidos a diálisis de mantenimiento) con: osteopatía aluminica, encefalopatía dialítica o anemia relacionada con el aluminio.

Diagnósticas

Para detectar la sobrecarga por hierro o aluminio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Mecanismo de acción (MOA)

La desferrioxamina (DFO) forma complejos predominantemente con hierro férrico y con iones de aluminio trivalentes, las constantes de formación de complejos son de 10^{31} y 10^{25} , respectivamente. La afinidad de la DFO por iones divalente tales como Fe^{2+} ; Cu^{2+} ; Zn^{2+} ; Ca^{2+} es sustancialmente más baja (la constante de formación de complejos es de 10^{14} o menor). La quelación ocurre en una base molar de 1:1, de modo que un gramo de DFO puede teóricamente unir 85 mg de hierro férrico o 41 mg de Al^{3+} .

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Debido a sus propiedades quelantes, DFO es capaz de tomar hierro libre, tanto del plasma o de las células formando un complejo ferrioxamina (FO). La excreción urinaria del hierro de FO es predominantemente un reflejo del hierro derivado del recambio plasmático, mientras que el hierro fecal refleja predominantemente la quelación del hierro intrahepático. El hierro puede quelarse desde la ferritina y hemosiderina, pero es relativamente lento a concentraciones clínicamente relevantes de DFO. Sin embargo, la DFO no remueve hierro de la transferrina, hemoglobina u otras sustancias que contienen el grupo hemo.

La DFO puede también movilizar o quelar el aluminio, formando un complejo aluminioxamina (ALO).

Farmacodinamia

Dado que ambos complejos, la FO y ALO se excretan completamente, la DFO promueve la excreción de hierro y aluminio en orina y heces reduciendo de este modo los depósitos patológicos de hierro o aluminio de los órganos.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La DFO se absorbe rápidamente luego de la inyección en bolo o infusión lenta subcutánea, pero se absorbe pobremente en el tracto gastrointestinal en presencia de mucosa intacta. La biodisponibilidad absoluta es menor a un 2% luego de la administración oral de 1 g de DFO.

Durante la diálisis peritoneal, la DFO se absorbe si se administra en el fluido de diálisis.

Distribución

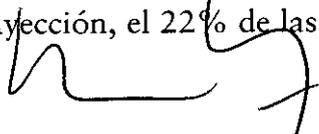
En pacientes voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas pico son de 15,5 micromol/L (8,7 microgramos/mL) medidos 30 minutos luego de una inyección intramuscular de 10 mg/Kg de DFO. Una hora luego de la inyección la concentración pico de la FO fue de 3,7 micromol/L (2,3 microgramos/mL). Luego de la infusión endovenosa de 2 g (alrededor de 29 mg/Kg) de DFO en pacientes voluntarios sanos durante 2 horas, se han alcanzado concentraciones de estado estacionario de DFO de 30,5 micromol/L, la distribución de DFO es muy rápida con un promedio de vida media de distribución de 0,4 horas. Menos del 10% del DFO se une a proteínas séricas *in vitro*.

Biotransformación

Se han aislado e identificado 4 metabolitos de la DFO en la orina de pacientes con sobrecarga de hierro. Las siguientes reacciones de biotransformación ocurren con la DFO: transaminación y oxidación que producen un metabolito ácido, beta oxidación que también produce un metabolito ácido y decarboxilación y N-hidroxilación que produce metabolitos neutros.

Eliminación

La DFO y las FO tienen una eliminación bifásica, luego de una inyección intramuscular en pacientes voluntarios sanos, para la DFO, la vida media de distribución aparente es una hora, y para FO 2,4 horas. La vida media terminal aparente es de 6 horas para ambos. Dentro de las 6 horas de inyección, el 22% de las dosis aparecen en la orina como DFO y 1% como FO.



Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7831

ORIGINAL



Características en pacientes

En pacientes con hemocromatosis se midieron los niveles pico plasmáticos de 7,0 micromol/L (3,9 microgramos/mL) para DFO, y 15,7 micromol/L (9,6 microgramos/mL) para FO, una hora luego de la inyección intramuscular de 10 mg/Kg de DFO. Estos pacientes eliminaron DFO y FO con vidas medias de 5,6 y 4,6 horas, respectivamente. Seis horas luego de la inyección, el 17% de la dosis se excretó en la orina como DFO y 12% como FO.

En pacientes con talasemia una infusión intravenosa continua de 50 mg/Kg/24 h de DFO resultó en niveles plasmáticos de estado estacionario de DFO de 7,4 micromol/L (4,1 µg/mL). La eliminación de la DFO del plasma fue bifásica con una vida media de distribución promedio de 0,28 horas y una vida media terminal aparente de 3,0 horas. El clearance plasmático total fue de 0,5L/h /Kg y el volumen de distribución en el período de estado estacionario se estimó en 1,35 L/Kg. La exposición al principal metabolito que liga hierro fue de alrededor del 54% del de la DFO en términos de AUC. La vida media de eliminación monoexponencial aparente del metabolito fue de 1,3 horas.

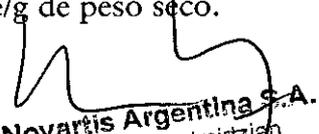
En pacientes que se dializan por fallo renal que recibieron 40 mg /Kg de DFO en infusión endovenosa en 1 hora, la concentración plasmática al final de la infusión fue de 152 micromol/L (85,2 microgramos/mL) cuando la infusión se administró entre sesiones de diálisis. Las concentraciones plasmáticas de DFO fueron de 13 a 27% más bajas cuando la infusión fue administrada durante la diálisis. Las concentraciones de FO fueron en todos los casos de aproximadamente 7,0 micromol/L (4,3 microgramos/mL) y para ALO 2-3micromol/L: (1,2-1,8 microgramos/mL). Luego de que la infusión se discontinuó, la concentración plasmática de DFO disminuyó rápidamente con una vida media de 20 minutos. Una fracción menor de la dosis fue eliminada con una vida media más larga de 14 horas. La concentración plasmática de ALO continuó creciendo hasta 48 horas luego de la infusión y alcanzaron valores de aproximadamente 7 micromol/L (4 microgramos/mL) luego de la diálisis las concentraciones plasmáticas de ALO cayeron a 2,2 micromol/L (1,3 microgramos/mL).

Estudios clínicos

La desferrioxamina fue utilizada como un comparador en un ensayo clínico randomizado de un año para investigar el uso de otro quelante de hierro (deferasirox) en pacientes con beta-talasemia y hemosiderosis transfusional. Un total de 209 pacientes fueron tratados con desferrioxamina subcutánea con dosis iniciales de 20 a 60 mg/kg por 5 días a la semana. El estudio demostró un efecto dosis dependiente de desferrioxamina sobre los niveles de ferritina sérica, concentración de hierro en hígado y tasa de excreción de hierro.

Desferrioxamina fue también utilizado como comparador en un segundo estudio abierto, randomizado de un año de duración que investigó el uso de deferasirox en pacientes con drepanocitosis (sickleemia) y hemosiderosis transfusional. Un total de 63 pacientes fueron tratados con desferrioxamina subcutánea con dosis iniciales de 20 a 60 mg/kg por lo menos por 5 días a la semana. Al final del estudio, el cambio medio en la concentración de hierro en el hígado (LIC) fue -0.7 mg Fe/g de peso seco.

Datos preclínicos


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

La administración subcutánea de dosis elevadas de DFO en ratas, perros y gatos por varias semanas causo opacidad de ojos con formación de cataratas.

DFO no mostro evidencia de efectos genotóxicos/mutagénicos en ensayos in vitro (test Ames) y en ensayos in vivo (test de micronúcleos en ratas).

No se realizaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

DFO no fue teratogénico en ratas y ratones. En fetos de conejos, los cuales fueron expuestos en el útero a sólo dosis maternalmente tóxicas, se encontraron algunas malformaciones del esqueleto axial. Aunque los resultados de este estudio son considerados de un carácter preliminar, no puede excluirse que DFO indujo teratogenicidad en conejos bajo las condiciones experimentales utilizadas.

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro

La finalidad principal de la terapia de quelación en la sobrecarga por hierro de los pacientes bien controlados es mantener el balance adecuado del hierro y prevenir la hemosiderosis, mientras que en los pacientes con sobrecarga es recomendable un balance negativo del hierro a fin de reducir los depósitos excesivos de hierro y prevenir los efectos tóxicos del mismo.

Niños y adultos

La terapia con Desferal® debe iniciarse después de las primeras 10 a 20 transfusiones de sangre o cuando el monitoreo clínico evidencia sobrecarga crónica de hierro (por ejemplo, nivel de ferritina sérica 1000 ng/mL).

Podrían observarse retrasos de crecimiento con la sobrecarga de hierro o con las dosis excesivas de Desferal®. Si la quelación se comienza en pacientes menores de 3 años de edad, deberá monitorearse cuidadosamente el crecimiento y la dosis promedio no debería exceder los 40 mg/Kg diarios.

La dosificación y el modo de administración pueden determinarse y adaptarse individualmente durante el tratamiento basándose en la severidad de la sobrecarga de hierro del paciente. Se empleará la dosis efectiva más baja. Para evaluar la respuesta a la terapéutica quelante, se puede controlar la excreción de hierro urinaria de 24 horas inicialmente en forma diaria y se establece la respuesta a dosis crecientes de Desferal®. Una vez establecida la dosificación adecuada, se podrán evaluar las tasas de excreción urinaria de hierro a intervalos de pocas semanas. Como alternativa, la dosis promedio diaria puede ajustarse basándose en los niveles de ferritina para mantener el índice terapéutico debe ser menor a 0,025 (el promedio de las dosis diarias (mg/Kg) de Desferal® dividida por los niveles de ferritina sérica microgramos/L menor de 0,025). La dosis media diaria usualmente oscila entre 20 y 60 mg/Kg. El índice terapéutico es una herramienta valorable para proteger al paciente del exceso de quelación, pero no es un sustituto del monitoreo clínico cuidadoso.

En general, los pacientes con un nivel de ferritina sérica inferior a 2000 ng/mL necesitan unos 25 mg/Kg al día. Los enfermos con niveles de ferritina sérica entre 2000 y 3000 ng/mL necesitan unos 35 mg/Kg al día. Los pacientes con niveles mayores de ferritina sérica podrían requerir hasta 55 mg/Kg/ día. No es recomendable exceder regularmente la dosis promedio diaria de 50 mg/Kg/ día excepto cuando es necesaria la quelación intensiva en pacientes que han finalizado su crecimiento. Si los niveles de ferritina caen por debajo de 1000 ng/mL aumenta el riesgo de toxicidad del

Desferal®. Es importante monitorear estos pacientes cuidadosamente y quizás considerar la reducción de la dosis total semanal. Las dosis especificadas son las dosis diarias promedio. Dado que la mayoría de los pacientes usan Desferal® menos de 7 días por semana, la dosis real por infusión difiere usualmente de la dosis diaria promedio. Ej.: si se requiere una dosis promedio diaria de 40 mg/Kg/ día y el paciente usa la bomba 5 noches a la semana, cada infusión debería contener 56 mg/Kg. La quelación regular con Desferal® ha demostrado mejorar la expectativa de vida en pacientes con talasemia.

Infusión subcutánea lenta

La infusión subcutánea lenta por medio de una bomba de infusión liviana y portátil durante un período de 8 a 12 horas está considerada como eficaz y particularmente conveniente para pacientes ambulatorios, pero también se puede administrar a lo largo de un período de 24 horas. Desferal® deberá normalmente emplearse con la bomba de 5 a 7 veces por semana. La fórmula de Desferal® no es adecuada para la inyección subcutánea en bolo.

Pacientes geriátricos (de 65 años de edad o más)

Los estudios clínicos de Desferal® no incluyeron suficiente número de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si éstos responden diferente comparado con pacientes jóvenes. En general, la selección de la dosis para un paciente de edad avanzada debe realizarse con precaución, usualmente comenzado con el extremo menos del rango de dosificación, reflejando la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes o tratamientos con otros medicamentos. (ver "PRECAUCIONES", "ADVERTENCIAS" y "REACCIONES ADVERSAS").

Falla hepática

No se realizaron estudios en pacientes con falla hepática.

Infusión intravenosa durante la transfusión de sangre

La disponibilidad de una vía intravenosa durante las transfusiones de sangre hace posible administrar una infusión intravenosa, por ejemplo los enfermos que cooperan mal en el caso de las infusiones subcutáneas. La solución de Desferal® no debe colocarse directamente en la bolsa de sangre pero puede agregarse a la guía de infusión a través de un adaptador en Y ("en paralelo") localizado cerca de la vena. La bomba del paciente debe usarse para administrar Desferal® como habitualmente. Debido a la cantidad limitada de medicamento que puede ser administrado por infusión i.v., durante la transfusión sanguínea, el beneficio clínico de este modo de administración es limitado.

El paciente y los enfermeros deberían estar prevenidos para no aumentar de la velocidad de infusión, dado que un bolo intravenoso de Desferal® podría conducir al shock.

Infusión intravenosa continua

Los sistemas intravenosos implantados pueden utilizarse cuando se realiza una quelación intensiva. La infusión intravenosa continua está indicada en pacientes en los que no es factible una infusión subcutánea continua y en los que sufren problemas cardíacos derivados de la sobrecarga de hierro. La dosis de Desferal® depende de la sobrecarga de hierro del enfermo. Debe medirse regularmente la excreción urinaria de 24 horas cuando se requiere una quelación intensiva intravenosa, y se ajustará la

dosis en consecuencia. Debería tenerse cuidado cuando se purga la línea para evitar la infusión rápida del Desferal® residual que podría presentarse en el espacio muerto de la línea, dado el riesgo de shock que provoca la infusión rápida de Desferal®.

Administración Intramuscular

Dado que las infusiones subcutáneas son más efectivas, las inyecciones intramusculares sólo se administrarán cuando la infusión subcutánea no fuera factible.

Sea cual fuere la vía de administración elegida, la dosis individual de mantenimiento seleccionada dependerá de la tasa de excreción de hierro que presente el paciente.

Empleo concomitante de vitamina C

Los enfermos con sobrecarga de hierro desarrollan déficit de vitamina C debido probablemente a la oxidación que provoca el hierro. Como coadyuvante del tratamiento quelante pueden darse hasta 200 mg diarios de vitamina C en varias tomas, comenzando después del mes inicial de tratamiento regular con Desferal® (ver "PRECAUCIONES"). La vitamina C incrementa la disponibilidad de hierro para quelación. En general, bastan 50 mg para los niños menores de 10 años y 100 mg para los niños mayores.

Las dosis más elevadas de vitamina C no aportan ningún aumento adicional en la excreción de complejo de hierro.

Tratamiento de la intoxicación aguda con hierro

Desferal® sirve como complemento de las medidas clásicas empleadas habitualmente para el tratamiento de la intoxicación aguda por hierro

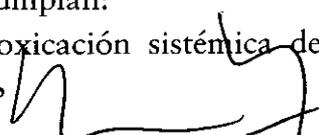
El tratamiento con Desferal® está indicado en cualquiera de las siguientes condiciones:

- Todos los pacientes sintomáticos con más que síntomas menores y transitorios (más de un episodio de emesis o de materia fecal blanda)
- Pacientes con evidencia de letargia, dolor abdominal significativo, hipovolemia o acidosis.
- Pacientes con Rx abdominales que muestren múltiples radiopacidades (la gran mayoría de estos pacientes desarrollarán síntomas de intoxicación por hierro)
- Cualquier paciente sintomático con una ferremia mayor a 300/350 µg /dL sin importar la capacidad de unión total del hierro (TIBC) También se ha sugerido que un tratamiento conservador sin terapéutica con Desferal® debería considerarse cuando los niveles séricos están entre los 300 /500 µg/dL en pacientes asintomáticos así como en aquellos con diarrea, o vómitos no sanguinolentos autolimitados sin otros síntomas.

La administración intravenosa continua de Desferal® es la vía de administración preferida. La tasa de infusión recomendada es de 15 mg/Kg/hora y debería reducirse tan pronto como las circunstancias lo permitan, usualmente luego de 4 a 6 horas para que la dosis intravenosa total no exceda un recomendado de 80 mg/Kg por período de 24 horas.

Criterios sugeridos para cesar el tratamiento de Desferal®. La terapia de quelación debería continuarse hasta que todos los siguientes criterios se cumplan:

-el paciente debería estar libre de signos o síntomas de intoxicación sistémica de hierro (ej. sin acidosis o empeoramiento de la hepatotoxicidad),



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Aponderado



- Idealmente, la ferremia corregida debería ser normal o baja (por debajo de 100 $\mu\text{g/dL}$). Dado que los laboratorios no pueden medir la ferremia en forma precisa en presencia de Desferal[®], es aceptable discontinuar Desferal[®] cuando todos los otros criterios se cumplen y, si el nivel de ferremia medida no está elevado.

- Deberían hacerse estudios radiográficos abdominales seriados en pacientes que inicialmente tenían radiopacidades múltiples para asegurarse que han desaparecido antes que se discontinúe el Desferal[®] ya que sirven como marcador de la absorción continua de hierro.

- Si el paciente inicialmente desarrolla una orina coloreada como "vino rosado", con la terapéutica con Desferal[®], parece razonable que el color de la orina debería volver al normal antes de interrumpir Desferal[®] (la ausencia de la orina color vino rosado no es suficiente para sugerir la discontinuación del Desferal[®]).

La efectividad del tratamiento depende de una adecuada diuresis que asegure que el complejo de hierro ferrioxamina se excrete del cuerpo. Si aparece oliguria o anuria, puede ser necesaria la diálisis peritoneal, la hemodiálisis o la hemofiltración.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de aluminio en enfermos con insuficiencia renal terminal

Los complejos de hierro y de aluminio de Desferal[®] son dializables. La eliminación aumentará con la diálisis en los pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con evidencia de síntomas o de disfunción orgánica debidas a sobrecarga de aluminio deberían recibir tratamiento con Desferal[®]. Incluso en los pacientes asintomáticos debería considerarse el tratamiento con Desferal[®] si los niveles de aluminio sérico se mantienen por encima de 60 ng/mL y se asocian con un test positivo de infusión de Desferal[®] (ver más abajo). Esto es particularmente el caso si los hallazgos en biopsias óseas presentan evidencias de enfermedad ósea relacionada con el aluminio.

Desferal[®] deberá administrarse en dosis únicas semanales de 5 mg/Kg (ver: "Instrucciones de uso y manejo").

Para los pacientes con aluminio sérico de hasta 300 ng/mL post test de Desferal[®] debería administrarse Desferal[®] como infusión I.V. lenta durante los últimos 60 minutos de la sesión de diálisis. Desferal[®] debería administrarse por infusión endovenosa lenta 5 horas previas a la sesión de diálisis en pacientes con un nivel de aluminio sérico mayor de 300 ng/mL post test de Desferal[®]. Tras completar los 3 primeros meses de tratamiento con Desferal[®], seguidos de un período de 4 semanas sin terapéutica debería realizarse un test de infusión de Desferal[®]. Si 2 tests sucesivos de infusión de Desferal[®] realizados con un mes de intervalo revelan niveles séricos de aluminio inferiores a 50 ng/mL por encima de la línea basal, no se recomienda seguir el tratamiento con Desferal[®].

En pacientes que reciben diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o diálisis peritoneal continua cíclica (DPCC). Desferal[®] debería administrarse una vez por semana a la dosis de 5 mg/Kg antes del último intercambio del día. En estos pacientes se recomienda la vía intraperitoneal, pero también puede usarse la vía intramuscular o infusión lenta endovenosa o subcutánea.

Prueba del Desferal[®]

Este test se basa en el principio de que en los sujetos normales Desferal[®] no incrementa la excreción de hierro y aluminio por encima de un cierto límite.

1. Prueba del Desferal® para determinar la sobrecarga de hierro en pacientes con la función renal normal

Se inyectan 500 mg de Desferal® por vía intramuscular. Se recolecta luego la orina durante 6 horas y se determina su contenido en hierro. Si se elimina 1-1,5 mg de hierro (18-27 μ mol) en este plazo de 6 horas, existe la sospecha de sobrecarga de hierro; los valores superiores a 1,5 mg (27 μ mol) pueden considerarse patológicos. Este test sólo dará resultados fiables cuando la función renal sea normal.

2. Prueba del Desferal® mediante infusión para determinar la sobrecarga de aluminio en pacientes con insuficiencia renal terminal

Se recomienda un test de infusión de Desferal® para pacientes con un nivel de aluminio sérico que supere 60 ng/mL, asociado con niveles de ferritina sérica superiores a 100 ng/mL. Justo antes de iniciar una sesión de hemodiálisis, se extrae una muestra de sangre para determinar la línea basal del aluminio sérico.

Durante los 60 últimos minutos de la sesión de hemodiálisis se administra una dosis de 5 mg/Kg (ver "Instrucciones de uso y manejo") como infusión intravenosa lenta.

Al comienzo de la siguiente sesión de hemodiálisis (es decir, 44 horas después de la infusión de Desferal® arriba mencionada) se toma una segunda muestra de sangre para determinar nuevamente el nivel sérico de aluminio.

La prueba del Desferal® se considera positiva si el incremento del aluminio sérico excede los 150 ng/mL por encima de la línea basal. Sin embargo, un test negativo no excluye absolutamente el diagnóstico de sobrecarga de aluminio.

Instrucciones de uso y manejo

Desferal® no debería utilizarse a dosis mayores que las recomendadas. La droga no debería darse a concentraciones mayores que 95 mg/ml cuando se administra por vía subcutánea ya que esto incrementa el riesgo de reacciones locales por la vía subcutánea. Cuando la vía intramuscular es la única opción podría ser necesario usar mayores concentraciones para facilitar la inyección (ver "Incompatibilidades"). A la concentración recomendada de 95 mg/mL la solución reconstituida es límpida e incolora a levemente amarillenta. Sólo se deberán utilizar las soluciones límpidas.

Se desecharán las soluciones opacas o turbias. Se recomienda especial cuidado con la técnica de inyección. Para la infusión subcutánea, la aguja no se insertará demasiado cerca de la dermis.

Cuando se administra en forma parenteral, la droga debería usarse 95 mg/ml de solución en agua para inyección, excepto en inyecciones intramusculares, donde podría ser necesaria una concentración más alta. La preparación del polvo para solución para inyección es dada en la Tabla 1 y 2 para administraciones subcutáneas, intravenosas e intramusculares, respectivamente. Luego la cantidad apropiada de agua para inyecciones es inyectada dentro de un vial conteniendo Desferal® en polvo y luego se agita bien. Sólo debe usarse la solución cuando es límpida o ligeramente amarillenta.

Tabla 1 Preparación para administraciones subcutáneas e intravenosas

RECONSTITUIR DESFERAL® CON AGUA ESTÉRIL PARA INYECTABLES			
Tamaño del vial	Cantidad de agua estéril para inyectables requerida para la reconstitución	Contenido total de medicamento	Concentración final por mL después de reconstitución

783 1

ORIGINAL



500 mg	5 mL	500 mg/5.3 mL	95 mg/mL
5 gramos	20 mL	2 g/21.1 mL	95 mg/mL

Tabla 2 Preparación para administración intramuscular

RECONSTITUIR DESFERAL® CON AGUA ESTÉRIL PARA INYECTABLES			
Tamaño del vial	Cantidad de agua estéril para inyectables requerida para la reconstitución	Contenido total de medicamento	Concentración final por mL después de reconstitución
500 mg	2 mL	500 mg/2.35 mL	213 mg/mL
5 gramos	8 mL	2 g/9.4 mL	213 mg/mL

95 mL de solución de Desferal® puede diluirse más aún después de la reconstitución con soluciones utilizadas normalmente para infusiones (NaCl 0,9%- glucosa 5%- solución de Ringer- solución del Ringer Lactato, soluciones para diálisis peritoneal).

Para el test de infusión de Desferal® y el tratamiento de la sobrecarga crónica de aluminio, la solución de Desferal® de 5 mL es una dosis adecuada (5 mg/Kg) para un paciente con 100 Kg de peso corporal. Acorde con el peso actual del paciente, se retira del frasco la cantidad adecuada de solución de Desferal® y se agrega a 150 mL de solución salina al 0,9%.

También puede agregarse Desferal® disuelto al fluido de diálisis y darlo en forma intraperitoneal en pacientes con CAPD o CCPD.

El uso de Desferal® en pacientes con sobrecarga crónica de hierro por medio de una bomba de infusión portátil se describe en la información al paciente como sigue

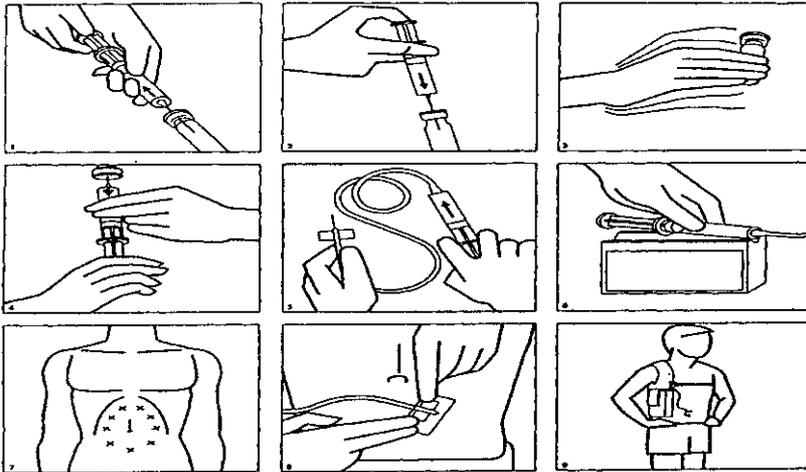
- 1- Retire agua para inyección en una jeringa.
- 2- Luego de limpiar el tapón de goma del frasco de Desferal® con Alcohol, inyecte el contenido de la jeringa dentro del frasco.
- 3- Agite bien el frasco para disolver el polvo.
- 4- Retire la solución obtenida en la jeringa.
- 5- Una la guía a la jeringa, conecte la guía a una aguja tipo butterfly, y luego llene el espacio vacío con la solución de la jeringa.
- 6- Coloque la jeringa en la bomba de infusión.
- 7- Para la infusión usted puede insertar la aguja tipo butterfly bajo la piel del abdomen, el brazo, la parte superior de la pierna o el muslo. Es importante limpiar la piel muy minuciosamente con alcohol. Luego coloque la aguja, plegando las alas de la aguja butterfly e insertándola firmemente en un pliegue en la piel, formado por su mano libre. La punta de la aguja debería moverse libremente cuando la aguja está floja. Si no se mueve libremente, la punta de la aguja está muy próxima a la piel. Pruebe nuevamente en otro sitio limpiando previamente con alcohol.
- 8- Luego fije la aguja y adhiérala con cinta.
- 9- Los pacientes usualmente usan la bomba con un cinturón o una "pistolera de hombro". Muchos pacientes estiman que el uso nocturno es el más conveniente.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL



783 1



CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a la sustancia activa, excepto cuando sea posible una desensibilización.

ADVERTENCIAS

Infusión intravenosa rápida

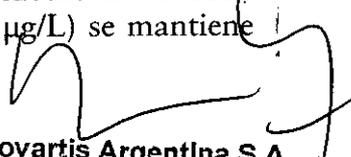
La infusión endovenosa rápida, puede conducir a hipotensión arterial y shock (p.ej: enrojecimiento, taquicardia, colapso circulatorio y urticaria).

Falla visual y auditiva

Dosis altas de Desferal[®], especialmente en pacientes con bajos niveles de ferritina plasmática, pueden provocar trastornos visuales y auditivos. Los pacientes con falla renal que se encuentran bajo diálisis de mantenimiento y tienen niveles de ferritina baja podrían ser especialmente propensos a tener reacciones adversas, se han observado síntomas visuales luego de dosis únicas de Desferal[®]. El riesgo de efectos colaterales se reduce cuando se emplea terapéutica a bajas dosis. Si ocurren alteraciones visuales o auditivas, Desferal[®] debe discontinuarse inmediatamente. Los cambios inducidos por el Desferal[®] son usualmente reversibles si se identifican temprano, y el tratamiento puede reiniciarse luego a dosis reducida, con un monitoreo cercano de las funciones audiovisuales.

Exámenes oftalmológicos y audiológicos especializados son recomendados antes de comenzar el tratamiento con Desferal[®], y luego en intervalos regulares (3 meses), particularmente si los niveles de ferritina son bajos. El riesgo de anomalías audiométricas puede reducirse en pacientes con talasemia si el promedio de la dosis media diaria (mg/Kg) de Desferal[®] dividido por la ferritina sérica ($\mu\text{g/L}$) se mantiene por debajo de 0.025.

Falla renal


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL
7831



Aproximadamente la mitad de los complejos metálicos se excretan por vía renal en los pacientes con sobrecarga de hierro, con función renal normal. De acuerdo a esto, se debe tener cuidado en pacientes con insuficiencia renal severa. Los complejos de hierro y aluminio de desferrioxamina son dializables, su eliminación se incrementará por diálisis en pacientes con insuficiencia renal.

Han sido reportados casos aislados de insuficiencia renal aguda (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Se debe considerar monitorear a los pacientes debido a cambios en la función renal (por ejemplo, incremento de la creatinina sérica).

Pacientes pediátricos: retraso del crecimiento

Se han asociado retrasos del crecimiento (ver "POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN - Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro") en pacientes con niveles bajos de ferritina circulante con dosis altas de Desferal®, o pacientes de edad temprana (menor de 3 años al comienzo del tratamiento).

El retraso del crecimiento asociado a las dosis excesivas de Desferal® debe distinguirse del retraso de crecimiento provocado por la sobrecarga de hierro. El retraso de crecimiento debido al uso de Desferal® es raro si la dosis se mantiene por debajo de los 40 mg/Kg.

Si el retraso del crecimiento ha sido asociado con dosis por encima de este valor, la reducción de la dosis podría resultar en un retorno a la velocidad de crecimiento, sin embargo, no se alcanza la altura prevista en la adultez.

Los pacientes pediátricos que están recibiendo Desferal® deben ser monitoreados para controlar su peso corporal y crecimiento longitudinal cada 3 meses.

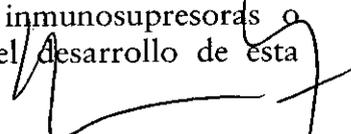
Síndrome de distress respiratorio agudo

El síndrome de distress respiratorio agudo ha sido descrito después de un tratamiento con dosis excesivamente altas de Desferal® por vía I.V. en pacientes con intoxicación aguda por hierro, así como en pacientes con talasemia. Por tanto, no deberían superarse las dosis diarias recomendadas.

Infecciones

En pacientes con sobrecarga por hierro se ha descrito que Desferal® aumenta la susceptibilidad a las infecciones, p. ej., con *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*. Si un enfermo tratado con Desferal® presenta fiebre acompañada de enteritis aguda o enterocolitis, dolor abdominal difuso o faringitis, deberá interrumpirse temporalmente la medicación, efectuarse las pruebas bacteriológicas apropiadas e instituirse inmediatamente la antibioterapia conveniente. El tratamiento con Desferal® podrá reanudarse una vez curada la infección.

Se han informado casos raros de cigomicosis, con resultados fatales, en pacientes que recibían Desferal® por sobrecarga de aluminio y/o hierro. Si se manifiesta alguno de los signos o síntomas sospechosos, se interrumpirá la administración de Desferal®, se realizarán tests micológicos y se instituirá enseguida el tratamiento apropiado. La cigomicosis puede presentarse también en pacientes que no estén recibiendo Desferal®. Esto indica que otros factores como diálisis, diabetes mellitus, trastornos del equilibrio ácido-base, neoplasias hematológicas, drogas inmunosupresoras o inmunocompromiso pueden desempeñar un cierto papel en el desarrollo de esta infección.


Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Falla cardíaca con altas dosis de vitamina C

En pacientes con sobrecarga de hierro grave y crónica se ha comunicado deterioro de la función cardíaca tras un tratamiento concomitante con Desferal® y dosis altas de vitamina C (más de 500 mg diarios). La disfunción cardíaca fue reversible cuando se interrumpió la administración de vitamina C. Cuando se empleen conjuntamente Desferal® y vitamina C deberán tomarse las siguientes precauciones:

- Los suplementos de vitamina C no se darán a pacientes con insuficiencia cardíaca.
- El tratamiento con vitamina C no se iniciará hasta transcurrido un mes inicial de tratamiento regular con Desferal®.
- Sólo se dará vitamina C si el paciente está recibiendo Desferal® de manera regular. Lo ideal es empezar a darla poco después de implantar la bomba.
- No se superará la dosis diaria de 200 mg de vitamina C administrada en tomas fraccionadas.
- Es recomendable controlar la función cardíaca durante dicha terapéutica combinada.

Pacientes en tratamiento por sobrecarga de aluminio crónica

En los pacientes que presenten encefalopatía aluminica, las dosis altas de Desferal® pueden exacerbar la disfunción neurológica (convulsiones), probablemente por un aumento brusco del aluminio circulante (ver "REACCIONES ADVERSAS"). Desferal® puede precipitar el comienzo de la demencia dialítica. Se ha comunicado que el pretratamiento con clonazepam previene este deterioro neurológico. Además, el tratamiento de la sobrecarga de aluminio puede provocar hipocalcemia y un agravamiento del hiperparatiroidismo.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Los pacientes que sufran vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central o trastornos de la visión o la audición deberán abstenerse de conducir vehículos o utilizar maquinaria (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Decoloración de la orina

La excreción del complejo con hierro puede causar una coloración pardo-rojiza de la orina.

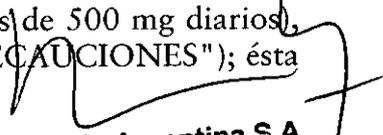
PRECAUCIONES

A los pacientes pediátricos sometidos a Desferal® se les controlará el peso y crecimiento cada 3 meses (ver "ADVERTENCIAS").

Interacciones

El tratamiento concomitante con Desferal® y proclorperazina, un derivado de la fenotiazina, puede producir trastornos de la conciencia temporarios.

En pacientes con acumulación de hierro crónica grave sometidos a tratamiento combinado a base de Desferal® y dosis altas de vitamina C (más de 500 mg diarios), se ha reportado una alteración de la función cardíaca (ver "PRECAUCIONES"); ésta fue reversible cuando se retiró la vitamina C.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Las imágenes obtenidas mediante Galio 67 pueden resultar distorsionadas a causa de la rápida excreción urinaria de galio 67 unido a Desferal®. Es recomendable dejar de administrar Desferal® 48 horas antes de realizar un centellograma.

Embarazo y lactancia

Mujeres con potencial de procreación

En cada caso los beneficios de la madre deberán sopesarse con los riesgos del niño.

Embarazo

Hay cantidad limitada de datos sobre el uso de desferrioxamina en pacientes embarazadas. Estudios en animales (conejos) han demostrado toxicidad/teratogenicidad reproductiva (ver "Datos preclínicos"). El riesgo para el feto/madre es desconocido.

Lactancia

Se desconoce si la desferrioxamina pasa a la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, y a las potenciales de reacciones adversas severas en lactantes, debe tomarse una decisión acerca de abstenerse a amamantar o no utilizar el medicamento, tomando en consideración la importancia del medicamento para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas (Tabla 3) se han clasificado de acuerdo al sistema de clasificación de órganos de MedDRA. Con cada clasificación de sistema de órgano, las reacciones adversas se presentan según su frecuencia, con las reacciones adversas más frecuentes primero. En cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se clasifican en orden de severidad decreciente. Además de la categoría de frecuencia se utiliza la convención CIOMS III para cada reacción adversa: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuente ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$); "desconocidas", cuando no es posible estimar con certeza la frecuencia de las reacciones adversas reportadas en post marketing debido a que los reportes provienen de una población de tamaño incierto.

Alguno de los signos y síntomas informados como efectos adversos podrían ser manifestación de enfermedad subyacente (sobrecarga de hierro y/o aluminio).

Tabla 3 Reacciones adversas al fármaco reportadas de estudios clínicos, de la experiencia posterior a la comercialización y de hallazgos de laboratorio

Infecciones e infestaciones	
Rara:	Cigomicosis.
Muy rara:	Gastroenteritis Yersinia.
Trastornos del sistema sanguíneo y linfático	
Muy rara:	Trastornos de la sangre (incluyendo trombocitopenia, leucopenia)
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras:	Choque anafiláctico, reacción anafiláctica, angioedema.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuente:	Dolor de cabeza.
Muy raras:	Trastornos neurológicos incluyendo mareos, encefalopatía, neuropatía periférica o parestesia.
Desconocida:	Convulsiones (ver "Observaciones especiales").

783 1

Trastornos oculares

Raras: Pérdida de visión, defecto del campo visual, degeneración retiniana, neuritis óptica, cataratas, agudeza visual disminuida, visión borrosa, ceguera nocturna, defectos del campo visual, cromatopsia y opacidades de la córnea.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: Sordera neurosensorial, tinnitus.

Trastornos vasculares

Raras: Hipotensión, taquicardia y shock**.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino

Poco frecuente: Asma.

Muy rara: Síndrome de dificultad respiratoria aguda, infiltración pulmonar.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: Náuseas.

Poco frecuentes: Vómitos, dolor abdominal.

Muy raro: Diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: Urticaria.

Muy rara: Erupción generalizada.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo

Muy frecuentes: Artralgia, mialgia.

Frecuente: Retraso en el crecimiento y trastornos óseos (por ej., displasia metafisial***).

Espasmos musculares.

Desconocida

Trastornos renales y urinarios

Desconocidas: Fallo renal agudo y tubulopatía renal.

Trastornos generales y en el sitio de administración

Muy frecuentes: Reacción del sitio de inyección, incluyendo dolor, inflamación, extravasación, eritema, prurito y costras en el sitio de inyección.

Frecuentes: Pirexia.

Poco frecuente: Reacción del sitio de inyección, incluyendo vesículas, edema, ardor en el sitio de inyección.

Investigaciones

Se desconoce: Aumento de la creatinina en sangre.

*Precipitación o exacerbación de la encefalopatía por diálisis relacionada con el aluminio.

**Si no se acatan las precauciones para la administración (consulte la sección 4, Dosis y administración, y la sección 6, Advertencias y precauciones).

***En dosis altas y en niños de corta edad (consulte la sección 6, Advertencias y precauciones, y Comentarios especiales, abajo).

Observaciones especiales

A las dosis recomendadas, y si se reduce la dosis cuando los niveles de ferritina disminuyen, la sordera neurosensorial y el tinnitus son poco frecuentes. (La razón de la

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



dosis diaria promedio de Desferal®, dividida por la ferritina sérica, debe ser inferior a 0,025).

Los trastornos oculares son raros, excepto cuando se administran dosis altas (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

El retraso del crecimiento y los trastornos óseos (por ej., displasia metafisial) son comunes con dosis superiores a 60 mg/Kg, especialmente en pacientes que comienzan con terapia de quelación del hierro durante los 3 primeros años de vida. El riesgo se reduce considerablemente con dosis de 40 mg/Kg o menos.

En el sitio de inyección, son muy comunes el dolor, la inflamación, la infiltración, el eritema, el prurito y las escaras/costras. Las vesículas, el edema localizado y el ardor son reacciones poco frecuentes. Las manifestaciones locales pueden acompañarse de reacciones sistémicas, como artralgia/mialgia (muy frecuente), dolor de cabeza (frecuente), urticaria (frecuente), náuseas (frecuente), pirexia (frecuente), vómitos (poco frecuente), dolor abdominal (poco frecuente) o asma (poco frecuente).

La excreción de complejo con hierro puede causar la decoloración de la orina a rojizo-marrón.

Se han reportado convulsiones especialmente en pacientes dializados con sobrecarga de aluminio (ver "PRECAUCIONES").

Se han reportado casos raros de aumento de transaminasas en pacientes tratados con Desferal®; sin embargo, no se ha establecido una relación causal con la droga.

Pacientes en tratamiento por sobrecarga de aluminio crónica

La terapia de quelación con Desferal® para la sobrecarga de aluminio puede provocar hipocalcemia y agravación del hiperparatiroidismo (ver "PRECAUCIONES" y "ADVERTENCIAS").

Incompatibilidades

-Solución inyectable de heparina

-La solución salina fisiológica (0,9%) no debe usarse como disolvente de la sustancia activa seca, pero puede emplearse tras la reconstitución con agua para inyección para obtener una dilución mayor

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

La administración inadvertida de una sobredosis de Desferal® o la administración inadvertida endovenosa en bolo o una infusión rápida puede asociarse con hipotensión, taquicardia, trastornos gastrointestinales, una pérdida aguda de visión transitoria, afasia, agitación, cefalea, náusea y bradicardia. Se ha informado asimismo insuficiencia renal aguda (ver "REACCIONES ADVERSAS").

Síndrome de distress respiratorio agudo ha sido descrito luego del tratamiento con dosis excesivamente elevadas de Desferal® en pacientes con intoxicación con hierro aguda, y también en pacientes talasémicos.

Tratamiento

No existe un antídoto específico. Se dejará de administrar Desferal® y se tomarán las medidas sintomáticas apropiadas.

Desferal® es dializable.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

783
ORIGINAL



*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a menos de 25°C.

Guarde las ampollas con la sustancia en polvo en un sitio fresco (a menos de 25°C). Una vez preparada la solución debe usarse inmediatamente (comienzo dentro de las 3 hs). Cuando la solución se ha reconstituido bajo condiciones estériles, podrían guardarse por un período máximo de 24 horas a temperatura ambiente antes del comienzo del tratamiento.

PRESENTACIÓN

Envases con 1 y 10 frascos-ampollas de 500 mg de sustancia seca cada uno.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 31.954
©Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 13/11/2014

Tracking Number: N/A

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

7831

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

DESFERAL®

METASULFONATO DE DESFERRIOXAMINA

Frasco-ampolla con la sustancia activa seca para inyecciones

Venta bajo receta

Industria Suiza

Fórmula

Cada frasco-ampolla contiene:

Metasulfonato de desferrioxamina..... 500 mg

Lea este prospecto con cuidado antes de comenzar a utilizar el medicamento.
Si usted tiene más preguntas, por favor consulte a su médico.
Este medicamento ha sido recetado sólo para usted. No se lo dé a otra persona o no lo utilice para otra enfermedad.
Si alguno de los efectos adversos se vuelve serio, o si nota algún efecto adverso no listado en este prospecto, por favor informe a su médico.

En este prospecto:

¿Qué es Desferal® y para que se utiliza?

Antes de emplear Desferal®

¿Cómo deberá emplear Desferal®?

Posibles efectos secundarios que puede provocar Desferal®

Condiciones de conservación y almacenamiento

Presentación

¿Qué es Desferal® y para que se utiliza?

¿Qué es Desferal®?

Desferal® contiene la sustancia activa desferrioxamina, también llamada quelante.

Desferal® se utiliza para eliminar del organismo un exceso de hierro o aluminio.

¿Para que se utiliza Desferal®?

Transfusiones de sangre repetidas pueden ser necesarias en pacientes con ciertos tipos de anemia, como la talasemia. Sin embargo, las transfusiones de sangre reiteradas pueden causar un exceso de hierro. Esto se debe a que la sangre contiene hierro y el cuerpo no tiene una manera natural de remover el exceso de hierro que se produce con las transfusiones de sangre. Con el tiempo, el exceso de hierro puede dañar órganos importantes como el hígado y el corazón. Desferal® remueve el exceso de hierro y puede por ello ser utilizado para tratar la sobrecarga de hierro crónica. Desferal® puede ser utilizado para tratar adultos, adolescentes y niños.

Desferal® puede también emplearse para:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

- Tratar la intoxicación aguda por hierro.
- Tratar la sobrecarga crónica de aluminio en pacientes con afección renal los cuales requieren diálisis regulares. Bajo ciertas circunstancias, la diálisis puede llevar a un exceso de aluminio.
- Análisis de sobrecarga de hierro o aluminio.

¿Cómo funciona Desferal®?

Desferal® atrapa y remueve el exceso de hierro o aluminio, el cual luego es excretado en la orina y heces.

Monitoreo durante el tratamiento con Desferal®

Para pacientes con sobrecarga de hierro, los niveles de hierro (ferritina) en su cuerpo deben ser monitoreados para ver qué tan bien trabaja Desferal®. Su visión y audición también deben ser evaluadas. En niños, el crecimiento y el peso corporal serán controlados en intervalos regulares. Su médico tomara estos análisis en consideración al decidir la dosis de Desferal® más adecuada para usted.

Su médico evaluará la condición de su corazón si usted toma vitamina C mientras utiliza Desferal®.

Si usted tiene alguna pregunta acerca de como funciona Desferal® o por que el medicamento ha sido recetado para usted, consulte a su médico.

Antes de emplear Desferal®

Siga las instrucciones de su médico cuidadosamente. Pueden diferir de la información general contenida en este prospecto.

No utilice Desferal®

Si usted es alérgico (hipersensible) a Desferal® o a alguno de sus componentes (excepto cuando desensibilización exitosa haga posible el tratamiento con Desferal®).

Si esto aplica a usted, informe a su médico y no utilice Desferal®.

Si usted piensa que puede ser alérgico a Desferal® consulte a su médico.

Tenga especial cuidado con Desferal®

Antes de utilizar Desferal®, informe a su médico si usted tiene:

- Cualquier alteración del riñón.

Informe a su médico enseguida, si usted experimenta alguno de los siguientes síntomas durante el tratamiento con Desferal®:

- Temperatura elevada, dolor de garganta, falta de aire, dolor abdominal, diarrea aguda o malestar general (signos de infección fúngica o bacteriana).
- Disminución severa de la cantidad de orina (signos de alteraciones del riñón).
- Alteraciones de la visión y audición.
- Mareos, sensación de flojedad (signos de presión sanguínea baja), falta de aire que puede ocurrir si el medicamento es administrado muy rápido cuando Desferal® por infusión a la vena.
- Alteraciones cardíacas, un síntoma posible en pacientes que usan Desferal® y también toman altas dosis de vitamina C. Si su médico le prescribe un suplemento de vitamina C, asegúrese de haber estado utilizando regularmente Desferal® durante un mes por lo menos antes de comenzar a tomar vitamina C.



También tome la vitamina C en las dosis recomendadas por su médico. No exceda la dosis diaria de 200 mg.

Informe a su médico si usted nota:

Si su hijo tratado con Desferal® tiene un crecimiento más lento que lo normal
Por favor sepa que su orina puede tener un color rojizo-amarronado durante el tratamiento con Desferal®. Esto se debe a que hay más hierro en su orina. Esto usualmente no es para preocuparse, pero si usted se preocupa consulte a su médico.

Administración de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente algún medicamento además de Desferal®, incluyendo medicamento obtenidos sin receta. Esto incluye en particular:

- Medicamentos que contengan proclorperazina un neuroléptico utilizado para tratar desórdenes neurológicos.
- Vitamina C a dosis superiores de 200 mg diarios durante el tratamiento con Desferal®. No tome más de 200 mg de vitamina C por día.
- Galio-67, un medicamento administrado antes de estudios radiológicos, las cuales son utilizadas para diagnosticar ciertas enfermedades.

Usted puede necesitar cambiar la dosis del otro medicamento o dejar de tomar los medicamentos juntos.

Pacientes de edad avanzada (65 años de edad o más)

Desferal® puede ser utilizado en pacientes de edad avanzada en las mismas dosis que en otros adultos.

Pacientes pediátricos y adolescentes

Desferal® puede ser utilizado en niños y adolescentes.

Embarazo y lactancia

Deberá informar a su médico si está embarazada, o está planeando estarlo o está amamantando. En general, Desferal® no debe emplearse durante el embarazo y la lactancia a no ser que el médico aconseje hacerlo. Su médico discutirá con usted el riesgo potencial de utilizar Desferal® durante el embarazo.

No está recomendado lactar durante el tratamiento con Desferal®. Informe a su médico si esta lactando.

Conducción de vehículos y manejo de maquinaria

Desferal® puede afectarle la vista o el oído y causarle mareos u otros trastornos de la función nerviosa. Si Ud. nota tales efectos no conduzca o emplee herramientas o maquinarias hasta que se sienta bien nuevamente.

¿Cómo deberá emplear Desferal®?

Siga las instrucciones de su médica cuidadosamente. No exceda la dosis recomendada. Su médico calculará la dosis que usted necesita y le indicará cuanto Desferal® utilizar. Dependiendo a cuanto usted responda al tratamiento, su médico sugerirá una dosis mayor o menor.

Novartis Argentina S.A.

Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Desferal® debe ser utilizado como una solución en agua para inyectables. Disolver el polvo de Desferal® en agua para inyectables que su farmacéutico le ha dado. A la concentración recomendada de 95 mg/ml (para inyección subcutánea) la solución aparece transparente a ligeramente amarilla. La solución debe ser clara. No use soluciones opacas o turbias.

Tratamiento de sobrecarga de hierro crónica

Su médico ajustará la dosis para su condición en particular. En la mayoría de los pacientes, la dosis diaria es 20 a 60 mg por kilogramo de peso corporal.

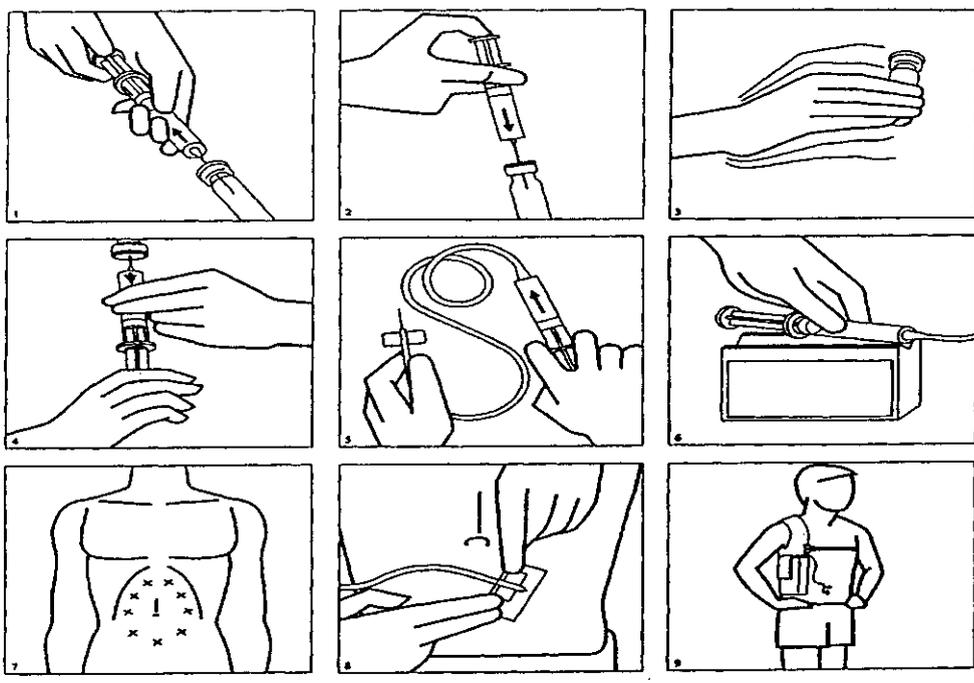
Desferal® puede ser administrado mediante una infusión lenta, por debajo de la piel (infusión subcutánea utilizando una bomba de infusión), por infusión en la vena o por inyección en el musculo.

Su médico o enfermera puede preparar la inyección por usted o puede enseñarle como hacerlo usted mismo. Para tratamiento de largo plazo de sobrecarga de hierro, esto es particularmente conveniente para administrar Desferal® lentamente bajo la piel por 8 a 12 horas (por ejemplo por la noche), utilizando una bomba de infusión ligera portable. Desferal® es generalmente utilizado con una bomba de 5 a 7 veces a la semana. La bomba debe ser cargada cuidadosamente bajo unas condiciones muy limpias.

Siga las instrucciones debajo para preparar la solución e infundirla bajo la piel:

- 1- Retire agua para inyección en una jeringa.
- 2- Luego de limpiar el tapón de goma del frasco de Desferal® con Alcohol, inyecte el contenido de la jeringa dentro del frasco.
- 3- Agite el frasco bien para disolver el polvo.
- 4- Retire la solución obtenida en la jeringa.
- 5- Una la guía a la jeringa, conecte la guía a una aguja tipo butterfly, y luego llene el espacio vacío con la solución de la jeringa.
- 6- Coloque la jeringa en la bomba de infusión.
- 7- Para la infusión usted puede insertar la aguja tipo butterfly bajo la piel del abdomen, el brazo, la parte superior de la pierna o el muslo. Es importante limpiar la piel muy minuciosamente con alcohol. Luego coloque la aguja, plegando las alas de la aguja butterfly e insertándola firmemente en un pliegue en la piel, formado por su mano libre. La punta de la aguja debería moverse libremente cuando la aguja está floja. Si no se mueve libremente, la punta de la aguja está muy próxima a la piel. Pruebe nuevamente en otro sitio limpiando previamente con alcohol.
- 8- Luego fije la aguja y adhiérala con cinta.
- 9- Los pacientes usualmente usan la bomba con un cinturón o una "pistolera de hombro". Muchos pacientes estiman que el uso nocturno es el más conveniente.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado



Uso concomitante de vitamina C

Después de que tuvo por lo menos un mes de tratamiento regular con Desferal®, su médico puede decidir que usted tome vitamina C también. La dosis máxima diaria de vitamina C para adultos es 200 mg, la cual es dividida en pequeñas dosis que son administradas a lo largo del día.

Generalmente 50 mg de vitamina C es suficiente para niños de 10 años de edad mientras 100 mg es generalmente suficiente para niños mayores.

Cuanto tiempo tomar Desferal®

Asegúrese de utilizar este medicamento regularmente y como su médico le indique. Esto ayudará a tener mejores resultados y reducir el riesgo de efectos adversos. Si tiene dudas acerca de su tratamiento, pregunte a su médico.

Qué hacer si tuvo una dosis mayor de la esperada

No tome una dosis o concentración mayor que la recomendada por su médico, como usted puede experimentar efectos adversos locales en el sitio de inyección, como otros efectos adversos como mareos, sensación de flojedad (signos de presión sanguínea baja), latido del corazón lento o rápido, desórdenes gastrointestinales (náuseas), disminución severa de la cantidad de orina (signos de alteraciones del riñón), desórdenes del sistema nervioso (por ejemplo, agitación, inhabilidad de hablar, dolor de cabeza), falta de aire (signos de desórdenes del pulmón), desórdenes de la vista y audición.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

Si recibió mucho Desferal[®], consulte inmediatamente a su médico u hospital más cercano. Usted puede necesitar tratamiento médico.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777*

Qué hacer si olvidó una dosis

Si ha dejado pasar una dosis de Desferal[®] consulte a su médico inmediatamente.

Si usted deja de usar Desferal[®]

No deje de utilizar Desferal[®] salvo que su médico se lo indique. Si usted deja de utilizarlo, el exceso de hierro no será removido de su cuerpo.

Otros usos de Desferal[®]

Tratamiento por intoxicación aguda por hierro

Desferal[®] es utilizado en casos de intoxicación con preparaciones con hierro.

Tratamiento para sobrecarga de aluminio crónica

-Desferal[®] es utilizado generalmente una vez a la semana, por infusión lenta en la vena, durante los últimos 60 minutos de una sesión de diálisis o 5 horas antes de la sesión de diálisis, dependiendo del nivel de aluminio en su sangre.

-Si usted esta recibiendo diálisis peritoneal ambulatoria (CAPD) o diálisis peritoneal cíclica continua (CCPD), usted necesitará administrar la dosis de Desferal[®] antes del intercambio final del día.

-La dosis de Desferal[®] es 5 mg por kilogramo de peso corporal.

-Su médico indicará que se analizado para determinar cuanto tiempo debe ser tratado, y cuando la dosis de Desferal[®] necesita modificarse.

Tratamiento para sobrecarga de aluminio o hierro

-Si usted tiene que realizarse análisis de sobrecarga de hierro, se le administrará una inyección intramuscular de Desferal[®] y se le pedirá que recolecte la orina por 6 horas. La orina será evaluada para hierro.

-usted tiene que realizarse análisis de sobrecarga de aluminio se le administrará una infusión intravenosa lenta de Desferal[®] durante la sesión de diálisis. EL contenido de aluminio de las muestras de sangre tomadas antes de la sesión de diálisis y la siguiente serán determinadas.

Posibles efectos secundarios que puede provocar Desferal[®]

Como todos los medicamentos, los pacientes tratados con Desferal[®] pueden presentar efectos adversos, aunque no todos los pacientes los presentan.

La mayoría de estos efectos adversos son leves a moderados y generalmente desaparecen después de unos días o semanas de tratamiento. Por favor no se alarme





por la lista de posibles efectos adversos: usted puede no experimentar ninguno de ellos. Consulte a su médico de inmediato si tiene alguno de los siguientes síntomas:

Los efectos adversos pueden ocurrir con ciertas frecuencias, las cuales son definidas a continuación:

Efectos adversos muy frecuentes pueden afectar a más de 10 pacientes de cada 100.

Efectos adversos frecuentes pueden afectar entre 1 y 10 de cada 100 pacientes.

Efectos adversos poco frecuentes pueden afectar entre 1 y 10 de cada 1000 pacientes.

Efectos adversos raros pueden afectar entre 1 y 10 de cada 10000 pacientes.

Efectos adversos muy raros pueden afectar menos de 1 paciente cada 10000.

Utilizamos el término "frecuencia desconocida" cuando la frecuencia del efecto adverso no puede ser estimada confiablemente.

Algunos efectos adversos pueden ser serios

Informe a su médico inmediatamente, si usted experimenta alguno de los efectos adversos listados a continuación:

Poco frecuentes

- Problemas de oído, tales como escuchar timbres o ruido; pérdida de la audición.

Raros

- Trastornos de la visión tales como visión borrosa, visión anormal de los colores, ceguera nocturna, puntos negros en la visión, pérdida de visión, opacidad del cristalino, defecto en el campo visual o disminución de la agudeza visual.
- Infecciones fúngicas o bacterianas que provocan fiebre, acompañadas de diarrea aguda, dolor abdominal, malestar general o inflamación de la garganta.
- Mareos, sensación de cabeza "liviana" (signos de baja presión sanguínea, que puede ocurrir cuando la droga se administra muy rápidamente).

Muy raros

- Falta de aliento debido a desórdenes pulmonares.
- Sangrado/moretones inusuales (signo de bajo nivel de plaquetas en la sangre).
- Fiebre, dolor de garganta o úlceras bucales debido a infección (signo de bajos niveles de glóbulos blancos en la sangre).
- Erupción, picazón, dificultad para tragar o respirar, sensación de rigidez en el pecho con carraspera o tos, mareos, sudoración especialmente en cara y garganta (signos de reacción alérgica severa o asma).
- Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia desconocida

- Disminución de la cantidad de orina emitida (signo de problemas renales).
- Convulsiones (especialmente en pacientes en diálisis).

Otros posibles efectos adversos son listados a continuación

Algunos efectos adversos son muy frecuentes


Novartis Argentina S.A.
 Farm. Sergio Imirtzian
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Codirector Técnico - M.N. 11521
 Apoderado

ORIGINAL

783



- Reacción en el sitio de la inyección tal como dolor, hinchazón, enrojecimiento, picazón de la piel, quemazón, formación de costras, pequeñas ampollas.
- Dolor muscular o de articulaciones.

Algunos efectos adversos son frecuentes

- Náuseas.
- Dolor de cabeza.
- Erupción con picazón.
- Fiebre.
- Tasa de crecimiento reducida.

Algunos efectos adversos son poco frecuentes

- Vómitos.
- Dolor abdominal.

Algunos efectos adversos son muy raros

- Diarrea.
- Erupción en la piel.
- Sensación de adormecimiento u hormigueo en dedos de manos y pies

Frecuencia desconocida

- Espasmos musculares.
- Resultados anormales en los estudios de laboratorio de función hepática o renal.
- Hipocalcemia y agravación del hiperparatiroidismo en pacientes tratados para sobrecarga de aluminio.
- Su orina puede tener un color rojizo-amarronado por que hay más hierro. Esto no debe preocuparlo, pero si se preocupa consulte a su médico.

Si Usted presenta cualquier otro efecto adverso que no aparece en esta lista, consulte con su médico.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a menos de 25°C.

Guarde las ampollas con la sustancia en polvo en un sitio fresco (a menos de 25°C). Una vez preparada la solución debe usarse inmediatamente (comienzo dentro de las 3 hs). Cuando la solución se ha reconstituido bajo condiciones estériles, podrían guardarse por un período máximo de 24 horas a temperatura ambiente antes del comienzo del tratamiento.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentación

Envases con 1 y 10 frascos-ampollas de 500 mg de sustancia seca cada uno.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

ORIGINAL 3



<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 31.954
®Marca Registrada

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG - Stein, Suiza.

Novartis Argentina S.A.
Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic - Químico, Farmacéutico.

CDS: 13/11/2014

Tracking Number: N/A

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado