

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DESFERAL® 0,5 g (Deferoxamina)
<b>Forma farmacéutica:</b>	Polvo liofilizado para inyección IM, IV, SC
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro.
<b>Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:</b>	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, Risch, Suiza. 1. NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Stein, Suiza. Producto Terminado, Acondicionamiento primario y secundario.
<b>Fabricante (s) del producto, ciudad (es), país (es):</b>	2. WASSERBURGER ARZNEIMITTELWERK GMBH, Wasserburg, Alemania. Producto Terminado, Acondicionamiento primario y secundario.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-07-175-V03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	5 de noviembre de 2007
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Mesilato de deferoxamina	500,0 mg*
*Se adiciona un 2 % de exceso.	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses (NOVARTIS PHARMA STEIN AG, Suiza) 24 meses (WASSERBURGER ARZNEIMITTELWERK GMBH, Alemania)
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30° C.

### Indicaciones terapéuticas:

Monoterapia quelante de hierro contra la sobrecarga crónica de hierro, por ejemplo: Hemosiderosis transfusional, como la que se observa en la talasemia mayor, la anemia sideroblástica, la anemia hemolítica autoinmunitaria y otras anemias crónicas.

Hemocromatosis idiopática (primaria) en pacientes con afecciones concomitantes (como anemia intensa, cardiopatías o hipoproteinemia) que contraindiquen la flebotomía.

Sobrecarga de hierro asociada a la porfiria cutánea tardía en pacientes que no toleran la flebotomía.

Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de aluminio en pacientes con insuficiencia renal terminal (en diálisis de mantenimiento) afectados de: osteopatías aluminicas, encefalopatía dialítica o anemia aluminica.

Diagnósticas

Diagnóstico de la sobrecarga de hierro o de aluminio.

**Contraindicaciones:**

Hipersensibilidad comprobada a la sustancia activa, excepto cuando se haya realizado una desensibilización que posibilite el tratamiento.

**Precauciones:**

Pacientes pediátricos: retraso del crecimiento

Se ha observado el retraso del crecimiento de pacientes con concentraciones séricas bajas de ferritina tras administrar dosis elevadas de Desferal y de pacientes que tenían menos de 3 años al comenzar el tratamiento (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN – Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro).

Debe distinguirse el retraso del crecimiento asociado con dosis excesivas de Desferal del retraso derivado de la sobrecarga de hierro.

Normalmente Desferal no produce retraso del crecimiento si la dosis se mantiene por debajo de los 40 mg/kg. Si se observa un retraso del crecimiento con dosis superiores a ese valor, puede restaurarse el ritmo normal reduciendo la dosis, aunque no llegará a alcanzarse la altura prevista en la edad adulta.

Cada 3 meses se determinará el peso y la altura de los pacientes pediátricos tratados con Desferal.

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Se han descrito casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda después del tratamiento con dosis intravenosas demasiado altas de Desferal en pacientes con intoxicación aguda por hierro y en pacientes con talasemia. Por consiguiente, no debe sobrepasarse la dosis diaria recomendada.

Disfunción cardíaca con dosis altas de vitamina C

En pacientes con sobrecarga de hierro crónica pronunciada, se han descrito casos de disfunción cardíaca tras administrarse un tratamiento simultáneo con Desferal y con dosis altas de vitamina C (más de 500 mg al día); en estos casos, la disfunción cardíaca cedió cuando se suspendió la administración de vitamina C. Por lo tanto, se tomarán las precauciones siguientes cuando se administre al mismo tiempo Desferal y vitamina C:

No se administrarán suplementos de vitamina C a pacientes con insuficiencia cardíaca.

Solo se iniciará el tratamiento con vitamina C después del primer mes de tratamiento regular con Desferal.

Solo se administrará la vitamina C si el paciente recibe Desferal con regularidad, a ser posible poco después de implantar la bomba.

No se sobrepasará la dosis diaria de 200 mg de vitamina C, repartida en varias tomas.

Se procurará vigilar la función cardíaca en el transcurso de una politerapia de este tipo.

Tratamiento por sobrecarga crónica de aluminio

En caso de encefalopatía aluminica, las dosis altas de Desferal pueden empeorar la disfunción neurológica (cuadros convulsivos), probablemente por el aumento brusco de la cantidad de aluminio circulante (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Desferal puede precipitar la aparición de demencia por diálisis. Se ha señalado que el pretratamiento con clonazepam previene dicho deterioro neurológico. Además, el tratamiento de la sobrecarga de aluminio puede causar hipocalcemia y agravar el hiperparatiroidismo.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Infusión intravenosa rápida

La infusión intravenosa rápida puede causar hipotensión y choque (por ejemplo, rubefacción, taquicardia, colapso circulatorio y urticaria).

Disfunción visual y auditiva

Las dosis elevadas de Desferal, sobre todo en pacientes con concentración plasmática baja de ferritina, pueden producir trastornos visuales y auditivos (véase el apartado Reacciones adversas). Los pacientes hemodializados con insuficiencia renal e hipoferritinemia son especialmente propensos a las reacciones adversas; en efecto, se han descrito síntomas de afectación visual tras la administración de una sola dosis de Desferal. El riesgo de los efectos secundarios es menor con las dosis bajas. Debe interrumpirse de inmediato la administración de Desferal si aparecen trastornos visuales o auditivos: por lo general, los efectos de Desferal son reversibles si se identifican pronto, y el tratamiento puede

reanudarse posteriormente con una dosis más baja, prestando mucha atención a las funciones auditiva y visual.

Antes de iniciar el tratamiento con Desferal se recomienda realizar pruebas oftalmológicas y audiológicas específicas, así como tras el inicio, a intervalos periódicos (cada 3 meses), sobre todo si la concentración de ferritina es baja. Puede reducirse el riesgo de alteraciones audiométricas de los pacientes talasémicos si se mantiene por debajo de 0,025 el cociente de la dosis diaria media (mg/kg) de Desferal dividida por la concentración sérica de ferritina ( $\mu\text{g/l}$ ).

#### Disfunción renal

En los pacientes con sobrecarga de hierro y normofunción renal, cerca de la mitad del complejo férrico se excreta por vía renal, de modo que se aconseja cautela si el paciente padece una insuficiencia renal severa. Los complejos de la deferoxamina con el hierro y el aluminio son dializables, de modo que, en caso de insuficiencia renal, la diálisis ayuda a eliminarlos.

Se han descrito casos aislados de insuficiencia renal aguda (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS), de modo que conviene realizar controles para detectar alteraciones de la función renal (por ejemplo, aumento de la creatinina sérica).

#### Infecciones

Se ha observado que Desferal aumenta la propensión a contraer infecciones (por ejemplo, por *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*) de los pacientes con sobrecarga de hierro. Si un enfermo tratado con Desferal presenta un cuadro de fiebre y enterocolitis o enteritis aguda, dolor abdominal difuso o faringitis, se interrumpirá el tratamiento para efectuar las pruebas microbiológicas que proceda y se instituirá un tratamiento antibiótico adecuado sin tardanza; cuando la infección ceda, puede reanudarse el tratamiento con Desferal.

Se han descrito casos esporádicos de mucormicosis, algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con Desferal contra la sobrecarga de aluminio o hierro. Si aparecen signos o síntomas indicativos de cigomicosis, se interrumpirá la administración de Desferal, se efectuarán las pruebas micológicas oportunas y se administrará un tratamiento apropiado de inmediato.

También pueden contraer mucormicosis los pacientes que no reciben tratamiento con Desferal, lo cual señala que otros factores pueden propiciar la aparición de esta infección, como la diálisis, la diabetes mellitus, los trastornos del equilibrio acidobásico, las neoplasias malignas hematológicas, los fármacos inmunosupresores o un sistema inmunitario deprimido.

#### Alteración del color de la orina

La excreción del complejo férrico puede hacer que la orina cobre un color pardo o rojizo.

#### **Efectos indeseables:**

Las reacciones adversas (Tabla 1) se han ordenado con arreglo a la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas están clasificadas por orden de frecuencia decreciente y, en cada grupo de frecuencia, por orden de gravedad decreciente. En este sentido, las frecuencias se establecen con arreglo a los criterios siguientes (CIOMS III): muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ), incluidos los casos aislados; y «de frecuencia desconocida» (cuando no es posible calcular con precisión la incidencia de las reacciones adversas registradas desde la comercialización porque las notificaciones proceden de una población de tamaño impreciso).

Algunos signos y síntomas registrados como reacciones adversas también pueden ser manifestaciones de la enfermedad tratada (sobrecarga de hierro o aluminio).

**Tabla 1 Reacciones adversas descritas en los estudios clínicos, desde la comercialización del producto y en los análisis de laboratorio**

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Raras:	Mucormicosis
Muy raras:	Gastroenteritis por yersinia
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy raras:	Trastorno hematológico (incluidas trombocitopenia, leucopenia)
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>	
Muy raras:	choque ( <i>shock</i> ) anafiláctico, reacción anafiláctica, angioedema
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea
Muy raras:	Trastornos neurológicos como mareo, encefalopatía*, neuropatía periférica, parestesias
De frecuencia desconocida:	Crisis (véanse Observaciones especiales a continuación)
<b>Trastornos oculares</b>	
Raras:	Pérdida de visión, degeneración retiniana, neuritis óptica, catarata, agudeza visual disminuida, visión borrosa, ceguera nocturna, defecto del campo visual, cromatopsia, opacidad corneal
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuentes:	Sordera, acúfenos
<b>Trastornos vasculares</b>	
Raras:	Hipotensión, taquicardia, shock (choque)**
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Infrecuentes:	Asma
Muy raras:	Síndrome de dificultad respiratoria aguda, infiltración pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Frecuentes:	Náuseas
Infrecuentes:	Vómitos, dolor abdominal
Muy raras:	Diarrea
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Urticaria
Muy raras:	Erupción generalizada
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia
Frecuentes:	Retraso del crecimiento, alteración ósea, (displasia metafisaria***)
De frecuencia desconocida:	Espasmos musculares
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
De frecuencia desconocida:	Lesión renal aguda, trastorno tubular renal
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Reacciones en la zona de inyección, dolor en la zona de inyección, hinchazón en la zona de inyección, extravasación en la zona de inyección, eritema en la zona de inyección, prurito en la zona de inyección, costra en la zona de inyección
Frecuentes:	Pirexia (fiebre)
Infrecuentes:	Vesículas en la zona de inyección edema de la zona de inyección
<b>Exploraciones complementarias</b>	
De frecuencia desconocida:	Creatinina elevada en sangre
* Provocación o agudización de la encefalopatía aluminica por diálisis.	
** Si no se respetan las precauciones de administración (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).	
*** En dosis altas y en niños pequeños (véanse el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y las Observaciones especiales a continuación).	

## Observaciones especiales

La sordera neurosensorial y los acúfenos son infrecuentes si las dosis se mantienen dentro de los límites especificados y si se reducen cuando disminuyen las concentraciones de ferritina (el cociente entre la dosis diaria media de Desferal y la ferritina sérica debe ser inferior a 0,025; véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El retraso del crecimiento y los trastornos óseos (como la displasia metafisaria) son frecuentes con las dosis superiores a 60 mg/kg, sobre todo cuando se comienza a recibir tratamiento quelante del hierro en los 3 primeros años de vida. El riesgo disminuye considerablemente con las dosis iguales o inferiores a 40 mg/kg.

El dolor, la hinchazón, la extravasación, el eritema, el prurito, la formación de escaras o costras en la zona de la inyección son muy frecuentes, mientras que la vesiculación, el edema local y el ardor son infrecuentes. Las manifestaciones locales pueden ir acompañadas de reacciones sistémicas como artralgias o mialgias (muy frecuentes), cefaleas (frecuentes), urticarias (frecuentes), náuseas (frecuentes), pirexia (frecuente), vómitos (infrecuentes), dolor abdominal (infrecuente) o asma (infrecuente).

La excreción del complejo férrico puede hacer que la orina cobre un color pardo o rojizo.

Las crisis se han registrado sobre todo en pacientes dializados con sobrecarga de aluminio. (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se han descrito casos esporádicos de elevación de las aminotransferasas en pacientes tratados con Desferal, aunque no se ha demostrado la relación causal con el fármaco.

Tratamiento por sobrecarga crónica de aluminio

El tratamiento quelante con Desferal de la sobrecarga de aluminio puede causar hipocalcemia y agravar el hiperparatiroidismo (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

### **Posología y modo de administración:**

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro

El objetivo principal del tratamiento quelante en la sobrecarga de hierro en pacientes bien controlados es mantener el equilibrio férrico y prevenir la hemosiderosis, mientras que en los pacientes con sobrecarga es preferible un balance férrico negativo para reducir los depósitos elevados de hierro y prevenir los efectos tóxicos de dicho elemento.

Niños y adultos

El tratamiento con Desferal debe iniciarse después de las primeras 10-20 transfusiones de sangre o cuando en los controles clínicos se constata una sobrecarga crónica de hierro (por ejemplo, concentración sérica de ferritina > 1000 ng/ml). Puede producirse un retraso del crecimiento a consecuencia de la sobrecarga de hierro o de la administración de dosis excesivas de Desferal. Si se instaura el tratamiento quelante a un menor de 3 años, se debe vigilar atentamente el crecimiento, y la dosis diaria media no debe exceder los 40 mg/kg (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La posología y el modo de administración dependerán de cada paciente y pueden modificarse en el transcurso del tratamiento según la intensidad de la sobrecarga de hierro, si bien debe utilizarse siempre la dosis mínima eficaz. Para evaluar la respuesta al tratamiento quelante, al principio puede controlarse a diario la excreción de hierro en orina de 24 horas y determinarse la respuesta a las dosis crecientes de Desferal. Cuando se ha determinado la dosis adecuada, puede valorarse la excreción urinaria de hierro a intervalos de unas semanas. Otra posibilidad es ajustar la dosis diaria media según la concentración de ferritina, a fin de mantener el margen terapéutico por debajo de 0,025 (es decir, la dosis diaria media [mg/kg] de Desferal dividida por la concentración sérica de ferritina [ $\mu\text{g/l}$ ] debe ser inferior a 0,025). El margen terapéutico es un valor útil para proteger al paciente de una quelación excesiva, pero no sustituye al control clínico minucioso.

La dosis diaria media de Desferal suele estar entre los 20 y los 60 mg/kg. En general, los pacientes con una concentración sérica de ferritina inferior a los 2000 ng/ml requieren unos 25 mg/kg al día, mientras que aquellos con una concentración entre 2000 y 3000 ng/ml requieren unos 35 mg/kg al día; si la concentración es mayor, pueden requerirse hasta 55 mg/kg al día. Se desaconseja, en todo caso, exceder de forma sistemática la dosis diaria media de 50 mg/kg, salvo cuando se necesite una quelación muy intensa y siempre que el

paciente haya concluido la fase de crecimiento. Si la ferritina se sitúa por debajo de los 1000 ng/ml, aumenta el riesgo de toxicidad de Desferal; los controles de estos pacientes deben ser especialmente escrupulosos y quizá convenga reducir la dosis semanal total. Las dosis indicadas aquí son las dosis diarias medias. Dado que en la mayoría de los casos se administra Desferal menos de 7 días por semana, la dosis real por cada infusión suele ser distinta de la dosis diaria media; por ejemplo, si se necesita una dosis diaria media (durante una semana completa) de 40 mg/kg y el paciente porta la bomba cinco noches por semana, cada infusión contendrá 56 mg/kg.

Se ha demostrado que la quelación habitual con Desferal mejora la esperanza de vida de los pacientes con talasemia.

#### Infusión subcutánea lenta

Se considera que la infusión subcutánea lenta de 8-12 horas con una bomba portátil (ligera) es eficaz y particularmente adecuada para los pacientes capaces de caminar, aunque también se puede administrar en una infusión de 24 horas. Normalmente Desferal debe administrarse con la bomba de 5 a 7 veces por semana. La formulación de Desferal no permite que se administre como inyección subcutánea rápida (bolo).

#### Ancianos (mayores de 65 años)

Los estudios clínicos de Desferal no han contado con suficientes sujetos mayores de 65 años para determinar si su respuesta al tratamiento es distinta que la de los sujetos de menor edad.

En general, la dosis debe elegirse con cautela para los ancianos; lo habitual será comenzar con la dosis mínima del intervalo posológico, habida cuenta de la mayor incidencia de disfunción hepática, renal y cardíaca, de las enfermedades concomitantes y de las situaciones de polimedicación (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

#### Disfunción hepática

No se han realizado estudios con pacientes con disfunción hepática.

#### Infusión intravenosa durante las transfusiones de sangre

Durante la transfusión de sangre, puede aprovecharse la vía intravenosa para administrar una infusión, por ejemplo a los pacientes que no cumplen bien la pauta posológica de las infusiones subcutáneas o que no las toleran. La solución de Desferal no debe verterse directamente en la bolsa de sangre, sino que se añadirá a la vía intravenosa, con ayuda de un adaptador en «Y» emplazado cerca del punto de inyección, y se administrará como de costumbre, con la bomba del paciente. El beneficio clínico de esta modalidad se ve limitado por la menor cantidad de fármaco que puede administrarse por infusión intravenosa durante la transfusión. Se advertirá al paciente y al personal de enfermería del peligro de acelerar la infusión, ya que el bolo intravenoso de Desferal puede producir colapso circulatorio (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Infusión intravenosa continua

Cuando se requiere una quelación intensiva, pueden utilizarse sistemas intravenosos implantados. La infusión intravenosa continua está indicada para los pacientes que no pueden recibir infusiones subcutáneas continuas, así como para los que sufren problemas cardíacos derivados de la sobrecarga de hierro. La dosis de Desferal depende del grado de sobrecarga de hierro del paciente. Siempre que se necesite quelación intensiva (por vía intravenosa), se determinará periódicamente la excreción de hierro en la orina de 24 horas y se ajustará la dosis según se estime adecuado. Al purgar la vía, procúrese evitar la infusión súbita del Desferal que quede en el espacio muerto, ya que puede provocar colapso circulatorio (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### Administración intramuscular

Dado que las infusiones subcutáneas son más eficaces, solo se administrarán inyecciones intramusculares cuando las primeras no sean posibles.

Sea cual sea la vía de administración elegida, la dosis de mantenimiento individual dependerá de la excreción de hierro del paciente.

#### Administración concomitante de vitamina C

Los pacientes con sobrecarga de hierro suelen padecer un déficit de vitamina C, probablemente porque el hierro oxida la vitamina. Como adyuvante del tratamiento quelante, pueden administrarse hasta 200 mg de vitamina C al día, repartidos en varias tomas, después del primer mes de tratamiento constante con Desferal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La vitamina C aumenta la cantidad de hierro quelable. En general, es suficiente una dosis de 50 mg para los menores de 10 años y 100 mg para los ya adolescentes de más edad. Las dosis de vitamina C más altas no producen un aumento adicional de la excreción del complejo férrico.

Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro

Desferal complementa los tratamientos habituales contra la intoxicación aguda por hierro.

El tratamiento con Desferal está indicado en las siguientes situaciones: todos los pacientes que no solo presenten síntomas banales y pasajeros (por ejemplo, un episodio de heces blandas o más de un episodio de vómitos); pacientes con signos de letargo, dolor abdominal intenso, hipovolemia o acidosis; pacientes con radiografía abdominal positiva, es decir, con radiopacidades múltiples (la gran mayoría de estos pacientes padecerán síntomas de la intoxicación por hierro); todo paciente sintomático con una sideremia superior a los 300-350 µg/dl, sea cual sea la capacidad total de unión de hierro. También cabe aplicar un enfoque más conservador, sin tratamiento con Desferal ni exposición a Desferal, si no hay síntomas y si la sideremia se sitúa entre los 300 µg/dl y los 500 µg/dl, o bien si los únicos síntomas son diarreas y vómitos no hemorrágicos de remisión espontánea.

La administración intravenosa continua de Desferal es la vía preferida. La velocidad recomendada, de 15 mg/kg por hora, debe reducirse tan pronto como la situación lo permita (por lo general al cabo de 4 a 6 horas), de modo que la dosis intravenosa total no supere el límite recomendado de los 80 mg/kg dentro de un lapso de 24 horas.

A continuación se enumeran los criterios adecuados para interrumpir el tratamiento con Desferal; se considera que el tratamiento quelante debe proseguir hasta que concurren todos estos criterios:

El paciente no debe presentar signos ni síntomas de intoxicación férrica sistémica (por ejemplo, acidosis o empeoramiento de la hepatotoxicidad).

Lo ideal es que la sideremia corregida sea normal o baja (es decir, menos de 100 µg/dl).

Puesto que en el laboratorio no pueden determinarse con precisión las concentraciones de hierro en presencia de Desferal, se puede suspender la administración si se dan los demás criterios y si la sideremia no es elevada.

Antes de suspender el tratamiento con Desferal se repetirán las radiografías abdominales a los pacientes que presentaban radiopacidades múltiples, a fin de confirmar que han desaparecido, ya que constituyen un indicador de la absorción continua de hierro.

Si al principio la orina del paciente había adquirido un tono rosado, cabe esperar que el color se haya normalizado antes de suspender el tratamiento con Desferal (aunque la normalidad del color de la orina no basta para justificar la interrupción).

La eficacia del tratamiento depende de una diuresis adecuada, que es lo que garantiza la excreción del complejo de deferoxamina con hierro del organismo. En caso de oliguria o anuria, puede necesitarse diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de aluminio en pacientes con insuficiencia renal en fase terminal Los complejos del principio activo de Desferal con el hierro y el aluminio son dializables, de modo que, en caso de insuficiencia renal, la diálisis ayuda a eliminarlos.

Debe administrarse tratamiento con Desferal en caso de síntomas o disfunción orgánica por sobrecarga de aluminio. Aunque no haya síntomas, debe plantearse el tratamiento con Desferal cuando las concentraciones séricas de aluminio se mantengan por encima de los 60 ng/ml y la prueba de infusión de Desferal dé positivo (véase más adelante), sobre todo si en la biopsia ósea se observa osteopatía aluminica.

Desferal debe administrarse con una dosis por semana de 5 mg/kg (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN). Si las concentraciones séricas de aluminio son  $\leq$  300 ng/ml tras la prueba de la deferoxamina, Desferal debe administrarse en una infusión intravenosa lenta durante los últimos 60 minutos de la sesión de diálisis; en cambio, si tras dicha prueba las concentraciones de aluminio son  $>$  300 ng/ml, debe administrarse en

una infusión intravenosa lenta 5 horas antes de la diálisis. Una vez finalizado el primer ciclo de 3 meses de tratamiento con Desferal, se hará un paréntesis de 4 semanas sin tratamiento y a continuación se efectuará la prueba de infusión de Desferal. Se desaconseja proseguir con el tratamiento si en dos pruebas sucesivas de infusión de Desferal, entre las que debe mediar un mes, la concentración sérica de aluminio es menos de 50 ng/ml superior a la inicial.

En los pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria o cíclica, Desferal se administrará una vez por semana en dosis de 5 mg/kg antes del último intercambio del día. Se aconseja emplear la vía intraperitoneal para estos pacientes, aunque Desferal también puede administrarse por vía intramuscular o por infusión intravenosa o subcutánea lenta.

#### Prueba de Desferal

Esta prueba se basa en el principio de que en la persona sana Desferal no aumenta la excreción de hierro y de aluminio por encima de cierto límite.

Prueba de Desferal para determinar la sobrecarga de hierro en pacientes con normofunción renal.

Se inyectan 500 mg de Desferal por vía intramuscular. Luego se recoge la orina por espacio de 6 horas y se determina el contenido de hierro. La eliminación de entre 1 mg y 1,5 mg de hierro (18-27  $\mu\text{mol}$ ) en ese lapso de 6 horas es indicio de sobrecarga férrica; se considera que las cifras superiores a 1,5 mg (27  $\mu\text{mol}$ ) son patológicas. Esta prueba da resultados fiables únicamente si la función renal está conservada.

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

La prueba de infusión de Desferal está recomendada para los pacientes con concentraciones séricas de aluminio superiores a los 60 ng/ml y una ferritina sérica por encima de 100 ng/ml.

Inmediatamente antes de comenzar la sesión de hemodiálisis, se extrae una muestra de sangre para determinar la concentración sérica inicial de aluminio.

Se administra una infusión intravenosa lenta de 5 mg/kg durante los últimos 60 minutos de la sesión (véase el apartado INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN).

Al iniciar la próxima sesión de hemodiálisis (es decir, 44 horas después de la infusión de Desferal) se toma una segunda muestra de sangre para determinar la concentración sérica de aluminio.

Se considera que la prueba da positivo si el aumento de la concentración de aluminio respecto al valor inicial es superior a los 150 ng/ml; no obstante, aunque la prueba dé negativo, no se descartará por completo el diagnóstico de sobrecarga de aluminio.

#### **Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La administración concurrente de Desferal y proclorperazina, un derivado fenotiacínico, puede causar una alteración pasajera de la conciencia.

Algunos pacientes con acumulación de hierro crónica pronunciada, al recibir politerapia con Desferal y dosis altas de vitamina C (más de 500 mg al día), han padecido disfunción cardíaca (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), que resultó reversible cuando se suspendió la administración de vitamina C.

Los resultados de las gammagrafías con galio 67 ( $^{67}\text{Ga}$ ) pueden quedar distorsionados por la rápida excreción urinaria del  $^{67}\text{Ga}$  unido a Desferal. Si va a realizarse una gammagrafía, se aconseja suspender la administración de Desferal 48 horas antes.

#### **Uso en Embarazo y lactancia:**

##### Embarazo

##### Resumen de los riesgos

Hay pocos datos sobre la administración de deferoxamina durante el embarazo. En los estudios con animales (conejos) se han observado indicios de toxicidad para la función reproductora y teratogenia (véase Datos en animales). No se conoce el riesgo para el feto o la madre. La deferoxamina solo se utilizará durante el embarazo si el beneficio previsto para la madre justifica el riesgo para el feto.

##### Datos en animales



La deferoxamina no fue teratogena ni en la rata ni en el ratón. En el caso de los conejos, se han observado malformaciones del esqueleto axial de los fetos expuestos a dosis que resultaron tóxicas para la progenitora. Pese al carácter preliminar de los resultados de estos estudios, no se descarta que la deferoxamina sea teratogena para el conejo en las condiciones experimentales utilizadas.

Lactancia

Resumen de los riesgos

No se sabe si la deferoxamina pasa a la leche materna. Muchos fármacos se excretan a través de la leche materna de modo que, para evitar el riesgo de que los lactantes y los neonatos amamantados sufran reacciones adversas graves, se debe optar entre la lactancia materna o el uso del medicamento, teniendo en cuenta la importancia que tiene este para la madre.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

No existen datos disponibles.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Los pacientes que sufran mareos, otros efectos sobre el sistema nervioso central o trastornos visuales o auditivos deben abstenerse de conducir vehículos y de manejar maquinaria (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

#### **Sobredosis:**

Signos y síntomas

La administración accidental de una sobredosis, de un bolo intravenoso o de una infusión intravenosa rápida puede provocar hipotensión arterial, taquicardia y trastornos gastrointestinales; se han descrito casos agudos pero transitorios de ceguera, afasia, agitación, cefalea, náuseas, bradicardia e insuficiencia renal aguda (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS).

Se han descrito casos de síndrome de dificultad respiratoria aguda después del tratamiento con dosis intravenosas demasiado altas de Desferal en pacientes con intoxicación aguda por hierro y en pacientes con talasemia (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

Tratamiento

No existe un antídoto específico. Es preciso interrumpir el tratamiento con Desferal e instaurar las medidas sintomáticas apropiadas.

Desferal puede eliminarse mediante diálisis.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ATC: V03AC01

Grupo farmacoterapéutico: Varios, Todo el resto de los productos terapéuticos, Agentes quelantes del hierro

Mecanismo de acción

La deferoxamina forma complejos sobre todo con el hierro férrico y con iones de aluminio trivalentes: las constantes de formación de complejos son de 10<sup>31</sup> y 10<sup>25</sup>, respectivamente. La afinidad de la deferoxamina por cationes divalentes, como Fe<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> y Ca<sup>2+</sup>, es considerablemente menor (constantes de formación del orden de 10<sup>14</sup> o inferiores). La quelación se produce con una relación molar de 1:1, de forma que, en teoría, 1 g de deferoxamina puede fijar 85 mg de hierro férrico o 41 mg de Al<sup>3+</sup>.

Dadas sus propiedades quelantes, la deferoxamina capta el hierro libre, tanto en el plasma como en las células, formando así el complejo ferrioxamina. La mayor parte del hierro ferrioxamínico eliminado en la orina corresponde al hierro derivado del recambio (turnover) plasmático, mientras que el hierro fecal corresponde, principalmente, al de la quelación intrahepática.

También se capta el hierro de la ferritina o de la hemosiderina, pero la quelación es relativamente lenta con las concentraciones de deferoxamina que revisten relevancia clínica.

La deferoxamina no capta, sin embargo, el hierro de la transferrina, como tampoco el de la hemoglobina ni el de otras sustancias que contienen hemina.

La deferoxamina también puede movilizar y quelar el aluminio, formando el complejo aluminioxamina.

## Farmacodinámica

Los complejos férricos y aluminicos se excretan por completo, de modo que la deferoxamina favorece la excreción de hierro y de aluminio por vía urinaria y fecal, reduciendo así los depósitos patológicos de estos elementos en los órganos.

### **Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### Absorción

La deferoxamina se absorbe con rapidez tras la inyección intramuscular rápida o la infusión subcutánea lenta, pero la absorción es escasa en el tubo digestivo cuando la mucosa está intacta.

La biodisponibilidad absoluta es inferior al 2% después de la administración oral de 1 g de deferoxamina.

En la diálisis peritoneal, la deferoxamina se absorbe si se administra en el líquido de diálisis.

#### Distribución

En los voluntarios sanos, las concentraciones plasmáticas máximas alcanzaron los 15,5  $\mu\text{mol/l}$  (8,7  $\mu\text{g/ml}$ ) 30 minutos después de la inyección intramuscular de 10 mg/kg de deferoxamina.

Una hora después de la inyección, la concentración máxima de ferrioxamina era de 3,7  $\mu\text{mol/l}$  (2,3  $\mu\text{g/ml}$ ). Cuando se administró a los voluntarios sanos una infusión intravenosa de 2 g (aprox. 29 mg/kg) de deferoxamina en 2 horas, se alcanzaron concentraciones medias de deferoxamina de 30,5  $\mu\text{mol/l}$  en estado de equilibrio; la distribución de la deferoxamina es muy rápida y la media de la vida media de distribución es de 0,4 horas. Menos del 10% de la deferoxamina se fija a las proteínas séricas *in vitro*.

#### Biotransformación

Se han aislado e identificado cuatro metabolitos de la deferoxamina en la orina de los pacientes con sobrecarga de hierro. Se han observado las siguientes reacciones de biotransformación con la deferoxamina: transaminación y oxidación con formación de un metabolito ácido, betaoxidación, asimismo con formación de un metabolito ácido, descarboxilación y *N*hidroxilación con producción de metabolitos neutros.

#### Eliminación

Tanto la deferoxamina como la ferrioxamina siguen una eliminación bifásica tras la inyección intramuscular a voluntarios sanos; la vida media de distribución aparente de la deferoxamina es de 1 hora y la de la ferrioxamina es de 2,4 horas. La vida media terminal aparente de ambas es de 6 horas. En las 6 horas posteriores a la inyección, el 22% de la dosis inyectada se detecta en la orina en forma de deferoxamina y el 1%, en forma de ferrioxamina.

#### Características observadas en los pacientes

En pacientes con hemocromatosis, se registraron concentraciones plasmáticas máximas de 7,0  $\mu\text{mol/l}$  (3,9  $\mu\text{g/ml}$ ) de deferoxamina, y de 15,7  $\mu\text{mol/l}$  (9,6  $\mu\text{g/ml}$ ) de ferrioxamina, una hora después de la inyección intramuscular de 10 mg/kg de deferoxamina. Estos pacientes eliminaron la deferoxamina y la ferrioxamina con vidas medias de 5,6 horas y 4,6 horas, respectivamente. Seis horas después de la inyección, el 17% de la dosis se había eliminado a través de la orina en forma de deferoxamina y otro 12%, en forma de ferrioxamina.

En pacientes con talasemia, la infusión intravenosa continua de 50 mg/kg de deferoxamina por cada 24 horas generó concentraciones plasmáticas de deferoxamina de 7,4  $\mu\text{mol/l}$  (4,1  $\mu\text{g/ml}$ ) en estado de equilibrio. La eliminación de deferoxamina del plasma fue bifásica, con una media de vida media de distribución de 0,28 horas y una vida media terminal aparente de 3,0 horas. La depuración plasmática total fue de 0,5 l/h/kg y se calculó que el volumen de distribución en el estado de equilibrio era de 1,35 l/kg. La exposición al principal metabolito de unión con el hierro (expresada como área bajo la curva) fue aproximadamente igual al 54% del valor correspondiente a la deferoxamina. La vida media de eliminación monoexponencial aparente del metabolito fue de 1,3 horas.

En pacientes dializados por insuficiencia renal que recibieron 40 mg/kg de deferoxamina en infusión intravenosa de 1 hora, la concentración plasmática al final de la infusión fue de 152  $\mu\text{mol/l}$  (85,2  $\mu\text{g/ml}$ ) cuando la infusión se administró entre dos sesiones de diálisis. Las concentraciones plasmáticas de deferoxamina fueron entre un 13% y un 27% más bajas

cuando la infusión se administró en el curso de la diálisis. Las concentraciones de ferrioxamina en todos los casos fueron de unos 7,0  $\mu\text{mol/l}$  (4,3  $\mu\text{g/ml}$ ) y las de aluminioxamina, de 2-3  $\mu\text{mol/l}$  (1,2- 1,8  $\mu\text{g/ml}$ ). Tras interrumpir la infusión, la concentración plasmática de deferoxamina descendió rápidamente, con una vida media de 20 minutos. Una fracción más pequeña de la dosis se eliminó con una vida media más larga, de 14 horas. Las concentraciones plasmáticas de aluminioxamina siguieron en aumento hasta 48 horas después de la infusión, alcanzando valores cercanos a los 7  $\mu\text{mol/l}$  (4  $\mu\text{g/ml}$ ). Tras la diálisis, la concentración plasmática de aluminioxamina descendió a los 2,2  $\mu\text{mol/l}$  (1,3  $\mu\text{g/ml}$ ).

#### ESTUDIOS CLÍNICOS

La deferoxamina se utilizó como fármaco de comparación en un ensayo clínico aleatorizado, de un año de duración, en el que se investigó otro quelante del hierro (deferasirox) en pacientes con talasemia  $\beta$  y hemosiderosis transfusional. Se trató a 290 pacientes con deferoxamina por vía subcutánea, con dosis iniciales de entre 20 y 60 mg/kg, 5 días a la semana. Se observó que la deferoxamina ejerce un efecto dependiente de la dosis sobre la concentración de ferritina sérica, la concentración hepática de hierro y la tasa de excreción de hierro.

La deferoxamina se utilizó también como fármaco de comparación en un segundo ensayo clínico aleatorizado, sin enmascaramiento, de un año de duración, en el que se investigó el deferasirox en pacientes con anemia drepanocítica y hemosiderosis transfusional. Se trató a 63 pacientes con deferoxamina por vía subcutánea, con dosis iniciales de entre 20 y 60 mg/kg, un mínimo de 5 días a la semana. Al final del estudio, la variación media de la concentración hepática de hierro era de  $-0,7$  mg de hierro por gramo de peso en seco.

#### DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

La administración subcutánea de dosis altas de deferoxamina a ratas, perros y gatos durante varias semanas provocó opacidad del cristalino y cataratas.

La deferoxamina no ejerció efectos genotóxicos ni mutágenos en los ensayos *in vitro* (prueba de Ames) e *in vivo* (prueba de micronúcleos en ratas). No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo.

#### INCOMPATIBILIDADES

Solución inyectable de heparina. No se debe mezclar ni administrar a través de la misma vía intravenosa.

No debe utilizarse una solución salina isotónica (0,9%) para disolver la sustancia seca, pero se puede emplear para diluir adicionalmente la solución de Desferal reconstituida con agua para inyectables.

#### **Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

Cuando el fármaco se administra por vía parenteral, se utilizará preferiblemente una solución de 95 mg/ml en agua para inyectables, salvo en las inyecciones intramusculares, que pueden requerir una concentración mayor. En las tablas 2 y 3 se indica, respectivamente, cómo se prepara el polvo para solución inyectable para la administración subcutánea e intravenosa y para la intramuscular. Después de inyectar la cantidad apropiada de agua para inyectables en el vial que contiene el polvo de Desferal, se agita bien. Únicamente se emplearán soluciones transparentes, incoloras o apenas amarillentas (véase también el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

**Tabla 2: Preparación para la administración subcutánea e intravenosa**

DESFERAL SE RECONSTITUYE CON AGUA ESTÉRIL PARA INYECTABLES			
Tamaño del vial	Cantidad necesaria de agua estéril para inyectables	Contenido total de fármaco después de la reconstitución	Concentración conseguida después de la reconstitución
500 mg	5 ml	500 mg/5,3 ml	95 mg/ml
2 g	20 ml	2 g/21,1 ml	95 mg/ml

**Tabla 3: Preparación para la administración intramuscular**

DESFERAL SE RECONSTITUYE CON AGUA ESTÉRIL PARA INYECTABLES			
Tamaño del vial	Cantidad necesaria de agua estéril para inyectables	Contenido total de fármaco después de la reconstitución	Concentración conseguida después de la reconstitución
500 mg	2 ml	500 mg/2,35 ml	213 mg/ml
2 g	8 ml	2 g/9,4 ml	213 mg/ml

La solución de Desferal de 95 mg/ml se puede diluir aún más en soluciones para infusión de uso habitual (NaCl al 0,9%, glucosa al 5%, solución de Ringer, solución de Ringer-lactato, soluciones para diálisis peritoneal como Dianeal 137 glucosa al 2,27%, Dianeal PD4 glucosa al 2,27% y CAPD/DPCA 2 glucosa al 1,5%).

Para la prueba de infusión de Desferal y el tratamiento de la sobrecarga crónica de aluminio, la solución de Desferal de 5,3 ml del vial de 500 mg constituye una dosis suficiente (5 mg/kg) para un paciente de 100 kg. Se extraerá del vial la cantidad de solución de Desferal adecuada al peso del paciente y se añadirá a 150 ml de solución salina (solución de NaCl) al 0,9%.

Una vez disuelto, Desferal también se puede añadir al líquido de diálisis y administrar por vía intraperitoneal a pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria o cíclica.

El uso de Desferal en casos de sobrecarga de hierro crónica con una bomba de infusión portátil se describe como sigue en la información para el paciente (véase las ilustraciones más adelante):

1. Extraiga con una jeringuilla el agua para inyectables.
2. Después de limpiar con alcohol el tapón de goma del vial de Desferal, inyecte el contenido de la jeringuilla en el vial.
3. Agite enérgicamente el vial para disolver el polvo.
4. Extraiga con una jeringuilla la solución obtenida.
5. Fije el tubo de empalme a la jeringuilla y conéctelo por el otro extremo con la aguja de tipo mariposa; luego llene el espacio vacío del tubo con la solución de la jeringuilla.
6. Coloque la jeringuilla en la bomba de infusión.
7. Para la infusión, la aguja de tipo mariposa se clava por debajo de la piel del abdomen, del brazo, del muslo o de la cadera. Es importante limpiar bien la piel con alcohol; luego se introduce la aguja con firmeza, hasta las alas, en un pliegue cutáneo sujetado con la otra mano. La punta de la aguja debe moverse libremente cuando se hace oscilar la aguja. Si no se mueve libremente, la punta podría estar demasiado cerca de la piel. Ensaye de nuevo en otro sitio tras limpiar la zona con alcohol.
8. Fije la aguja sujetándola con esparadrapo.
9. La bomba se suele llevar encima, sujeta con un cinturón o colgada del hombro. Muchas personas encuentran que es más cómodo el uso nocturno.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 31 de mayo de 2022.