

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DESFERAL® 0,5 g (deferroxamina)
Forma farmacéutica:	Polvo liofilizado para inyección IM, IV y SC
Fortaleza:	0,5 g
Presentación:	Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro.
Titular del Registro Sanitario, país:	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG, BERN, SUIZA.
Fabricante, país:	NOVARTIS PHARMA STEIN AG, STEIN, SUIZA. WASSERBURGER ARZNEIMITTEL WERK GMBH, BAYERN, ALEMANIA. Fabricante alternativo
Número de Registro Sanitario:	M-07-175-V03
Fecha de Inscripción:	5 de noviembre de 2007
Composición:	
Cada bulbo contiene:	
Mesilato de deferroxamina	500 mg *
* Se adiciona un 2 % de exceso.	
Plazo de validez:	36 meses (NOVARTIS PHARMA STEIN AG, STEIN, SUIZA). 18 meses (WASSERBURGER ARZNEIMITTEL WERK GMBH, BAYERN, ALEMANIA).
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Terapéuticas

Tratamiento de quelación de hierro en monoterapia contra la sobrecarga de hierro crónica, p.ej.:

Hemosiderosis por transfusión, como la observada en la talasemia mayor, anemia sideroblástica, anemia hemolítica autoinmune y otras anemias crónicas;

Hemocromatosis idiopática (primaria) en pacientes en los que no es posible la flebotomía a causa de trastornos concomitantes (p.ej anemia grave, cardiopatía, hipoproteïnemia);

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

Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro.

Tratamiento de la sobrecarga de aluminio crónica en pacientes con insuficiencia renal de carácter terminal (sometidos a diálisis sostenida) con

Osteopatía dependiente de aluminio,

Encefalopatía por diálisis o

Anemia vinculada al aluminio.

Diagnósticas

Diagnóstico de una sobrecarga de hierro o aluminio.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida al principio activo, excepto cuando la desensibilización dé buenos resultados y posibilite el tratamiento.

Precauciones:

Desferal no deberá administrarse en dosis mayores que las recomendadas. No se dará el medicamento en concentraciones superiores al 10 % pues esto aumenta el riesgo de que se produzcan reacciones locales por vía subcutánea (véase "Instrucciones de uso/manipulación"). Cuando la vía intramuscular sea la única opción posible, se usarán quizás mayores concentraciones para facilitar la inyección.

La solución reconstituida, en la concentración del 10 % recomendada, es límpida e incolora a ligeramente amarillenta. Sólo deben emplearse las soluciones límpidas. Se desecharán las soluciones opacas o turbias. Se tendrá el debido cuidado con la técnica de inyección.

En la infusión subcutánea, no se insertará la aguja demasiado cerca de la dermis.

En pacientes con sobrecarga de hierro crónica grave, se han comunicado deficiencias cardíacas tras la administración de un tratamiento simultáneo con Desferal y grandes dosis de vitamina C (más de 500 mg diarios). La disfunción cardíaca cedía al interrumpirse el suministro de vitamina C. Se tomarán las siguientes precauciones cuando se empleen conjuntamente Desferal y vitamina C:

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

Sólo se iniciará el tratamiento con vitamina C una vez transcurrido el primer mes de tratamiento regular con Desferal.

Sólo se dará vitamina C si el paciente recibe Desferal regularmente, idealmente poco después de implantar la bomba.

No se excederá de los 200 mg de vitamina C por día, que se administrarán en dosis separadas.

Se vigilará la función cardíaca en esta clase de tratamiento combinado.

Se recomienda efectuar controles oftalmológicos y auditivos especiales antes de comenzar el tratamiento con Desferal y luego periódicamente (una vez cada tres meses), sobre todo si los niveles de ferritina son bajos. Si el cociente entre la dosis diaria media de Desferal (mg/kg) y la concentración de ferritina sérica (u.g/1) se mantiene por debajo de 0,025, el riesgo de anormalidades audiométricas podría ser reducido en los pacientes con talasemia.

A los pacientes pediátricos tratados con Desferal se les controlará el peso y la altura cada tres meses (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

En los pacientes con encefalopatías vinculadas al aluminio las dosis altas de Desferal pueden exacerbar la disfunción neurológica (crisis convulsivas), probablemente por un aumento pronunciado del aluminio circulante. Desferal puede acelerar el comienzo de la demencia debida a diálisis. Se ha visto que un pretratamiento con clonazepam puede evitar este deterioro neurológico. El tratamiento de la sobrecarga de aluminio podría, además, provocar un descenso de calcio sérico y un agravamiento del hiper para tiroidismo.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

La infusión intravenosa rápida puede conducir a hipotensión y shock (p.ej., rubor, taquicardia, colapso y urticaria).

Las dosis elevadas de Desferal, especialmente en pacientes con bajos niveles plasmáticos de ferritina, pueden provocar trastornos de la visión y de la audición (véase "Efectos no deseados"). Los pacientes con insuficiencia renal en diálisis de mantenimiento y con niveles bajos de ferritina, pueden ser particularmente propensos a desarrollar reacciones adversas; se han comunicado síntomas de orden visual tras la administración de dosis únicas de Desferal. El riesgo de efectos secundarios es reducido cuando se aplica un tratamiento con dosis bajas. Si se producen trastornos visuales o auditivos, se interrumpirá la administración del preparado inmediatamente. Los cambios provocados por Desferal son, por lo general, reversibles cuando se los identifica tempranamente. El tratamiento con Desferal podrá ser reanudado posteriormente con dosis menores, vigilando atentamente la función audiovisual.

En los pacientes que padecen sobrecarga de hierro con función renal normal, cerca de la mitad del complejo metálico se excreta por los riñones. Por consiguiente, se ejercerá cautela en pacientes con insuficiencia renal grave. Los complejos de hierro y aluminio de la desferrioxamina son dializables; en los pacientes con insuficiencia renal, la diálisis fomentará su eliminación.

Es posible observar un retraso del crecimiento en pacientes con bajas cantidades de ferritina sérica tratados con dosis altas de Desferal, o en pacientes de edad precoz, es decir, con < 3 años al comienzo del tratamiento (véase en "Posología y forma de administración": tratamiento de la sobrecarga de hierro crónica). Debe distinguirse el retraso de crecimiento asociado con dosis excesivas de Desferal, del retraso de crecimiento por sobrecarga de hierro. Desferal causa raramente un retraso del crecimiento si la dosis se mantiene por debajo de 40 mg/kg; si dosis superiores a ese valor entrañasen un retraso del crecimiento, la reducción de la dosis podría restaurar el ritmo normal de crecimiento, pero la altura en la edad adulta quizás no llegue a ser la prevista.

Se ha observado un síndrome de distrés respiratorio agudo después de tratamientos con dosis excesivamente altas de Desferal por vía i.v. en pacientes con intoxicación aguda por hierro, así como en pacientes con talasemia. Por consiguiente, no se sobrepasarán las dosis diarias recomendadas.

En pacientes que padecen de sobrecarga de hierro se ha visto que Desferal puede propiciar la aparición de infecciones debidas a, por ejemplo, *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 una antibioterapia adecuada. El tratamiento con Desferal podrá ser reanudado una vez curada la infección.

Rara vez se han observado casos de mucormicosis, una grave infección fúngica, en pacientes que recibieron Desferal contra la sobrecarga de aluminio y/o hierro. Si aparecieran signos o síntomas sospechosos, se interrumpirá la administración de Desferal inmediatamente, se realizarán pruebas micológicas y se administrará enseguida el tratamiento apropiado. La mucormicosis puede presentarse también en pacientes que no reciben Desferal, lo cual indicaría que existen otros factores determinantes, a saber, diálisis, diabetes mellitus, trastornos del equilibrio ácido-base, malignidades hematológicas, fármacos inmunosupresores o un sistema inmunitario debilitado, que podrían desempeñar un papel en el desarrollo de esta infección.

La excreción del complejo con hierro podría volver de color pardo-rojizo a la orina.

Efectos indeseables:

Frecuencia estimada: muy frecuentes > 10%, frecuentes > 1% a < 10%; ocasionales >0,1% a < 1%; raros 0,01% a < 0,1%; muy raros < 0,01%. Algunos de los signos y síntomas mencionados pueden ser también manifestaciones de la enfermedad subyacente (sobrecarga de hierro y/o aluminio).

Reacciones locales/ reacciones sistémicas asociadas

En el lugar de inyección, es muy frecuente que aparezca dolor, hinchazón, infiltración, eritema, prurito, escara/costra negra gangrenosa; ocasionalmente se observan: ampollas, edema local y quemazón. Las reacciones locales pueden verse acompañadas de las siguientes reacciones

sistémicas: artralgia/mialgia (muy frecuente), cefalea (frecuente), urticaria (frecuente), náusea (frecuente), fiebre (frecuente), vómitos (ocasionales), abdominalgia (ocasional) o asma (ocasional).

Alergia

Muy raros: reacciones anafilácticas/anafilactoides con o sin shock, angioedema.

Sentidos

La pérdida de la audición sensorineural de alta frecuencia y los acúfenos son ocasionales si se respetan las dosis indicadas y reducen las dosis cuando baja el nivel de ferritina (el cociente entre la dosis diaria media de Desferal y la ferritina sérica debe ser menor que 0,025); raros (salvo si se dan dosis altas, véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo"): visión borrosa, menor agudeza visual, pérdida de la visión, visión defectuosa de los colores (discromatopsia), ceguera nocturna (nictalopía), defectos en el campo visual, escotoma, retinopatía (degeneración pigmentaria de la retina), neuritis óptica, cataratas (opacidades del cristalino), opacidades de la córnea.

Piel

Muy raro: exantema generalizado.

Sistema músculo esquelético

Se observan con frecuencia un retardo del crecimiento y cambios óseos (p.ej displasia metafisiaria) en los pacientes tratados con dosis superiores a 60 mg/kg, especialmente si la quelación de hierro comenzó en los 3 primeros años de vida. Si se mantienen las dosis en 40 mg/kg o menos, el riesgo es considerablemente reducido.

Aparato pulmonar

Muy raros: síndrome del distrés respiratorio agudo - con disnea, cianosis e infiltrados pulmonares intersticiales (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Sistema nervioso central

Muy raros: trastornos neurológicos, vértigo, aceleramiento o exacerbación de la encefalopatía por diálisis vinculada al aluminio, neuropatía sensorial periférica, motora o mixta, parestesia (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Sistema gastrointestinal Muy raro: diarrea.

Aparato renal

Muy raro: función renal deficiente (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Sistema cardiovascular

Podría ocurrir hipotensión si no se toman las precauciones recomendadas para la administración de Desferal (véase "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Sistema hematológico

Muy raro: discrasias sanguíneas (p.ej., trombocitopenia).

Susceptibilidad a infecciones

En muy contados casos se han observado infecciones con Yersinia y mucormicosis asociadas vinculadas al tratamiento con Desferal (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Posología y método de administración:

Tratamiento de la sobrecarga de hierro crónica

La finalidad del tratamiento quelante contra la sobrecarga de hierro en los pacientes jóvenes es lograr un equilibrio de hierro y evitar la hemosiderosis, y en los pacientes de mayor edad, crear un

balance negativo de hierro a fin de reducir lentamente los depósitos elevados de hierro y prevenir los efectos tóxicos del mismo.

Niños y adultos

Se aconseja iniciar el tratamiento con Desferal® después de las primeras 10-20 transfusiones o cuando el nivel de ferritina sérica haya llegado a 1000 ng/ml. La sobrecarga de hierro o las dosis exageradas de Desferal podrían causar un retardo del crecimiento. Si el tratamiento quelante comienza antes de los tres años de edad, se vigilará el crecimiento cuidadosamente y la dosis diaria media no excederá de 40 mg/kg.

La dosificación y el modo de administración podrán determinarse y adaptarse individualmente en el curso del tratamiento según la gravedad de la carga de hierro del paciente. Se usará la dosis eficaz mínima. Para evaluar la reacción al tratamiento quelante, al principio se controlará a diario la excreción de hierro urinaria de 24 horas y determinará la respuesta a dosis crecientes de Desferal. Una vez encontrada la dosis adecuada, se medirán las tasas de excreción urinaria de hierro a intervalos de pocas semanas. Alternativamente, se ajustará la dosis diaria media en función del nivel de ferritina para mantener el margen terapéutico por debajo de 0,025 (es decir, la dosis diaria media de Desferal, en mg/kg, dividida el nivel de ferritina sérica, en ug/l, debe ser inferior a 0,025). La dosis diaria promedio de Desferal varía usualmente entre 20 y 60 mg/kg.

Por lo general, los pacientes con un nivel de ferritina sérica menor que 2000 ng/ml requieren cerca de 25 mg/kg/día. Los pacientes con un nivel de ferritina sérica entre 2000 y 3000 ng/ml requieren unos 35 mg/kg/día. Los pacientes con niveles de ferritina sérica mayores podrían necesitar hasta 55 mg/kg/día. No se aconseja sobrepasar habitualmente las dosis diarias promedio de 50 mg/kg/día, salvo si fuese necesario recurrir a una quelación muy intensa en pacientes que hayan completado el crecimiento. Si los valores de ferritina descienden por debajo de 1000 ng/ml, el riesgo de toxicidad debida a Desferal aumenta; es importante vigilar a estos pacientes con sumo cuidado y considerar quizás la posibilidad de disminuir la dosis semanal total. Las dosis administradas son la dosis diaria media. Dado que la mayoría de los pacientes toman el fármaco durante menos de siete días a la semana, la dosis real por infusión suele ser distinta de la dosis diaria media; p.ej., si se necesita una dosis diaria media de 40 mg/kg/día y el paciente porta la bomba cinco noches por semana, cada infusión debería contener 56 mg/kg.

La quelación periódica con Desferal mejora la esperanza de vida de los pacientes con talasemia.

La infusión subcutánea lenta mediante una bomba de infusión ligera y portátil por espacio de 8 a 10 horas se considera eficaz y particularmente adecuada para los pacientes ambulatorios, aunque también se puede aplicar por espacio de 24 horas. Desferal debe administrarse con la bomba, de 5 a 7 veces a la semana. Desferal no ha sido concebido para ser aplicado mediante inyección subcutánea rápida (bolo).

Infusión intravenosa durante las transfusiones de sangre

La disponibilidad de una línea intravenosa durante las transfusiones sanguíneas facilita la administración de la infusión intravenosa sin que el paciente sufra molestias adicionales. Esto es particularmente útil en el caso de pacientes con poca adaptabilidad a la infusión subcutánea. La solución de Desferal no debe ser vertida en la bolsa de sangre directamente, sino añadida a la línea intravenosa con la ayuda de un adaptador en "Y" emplazado cerca del lugar venoso de inyección. Se usará la bomba del paciente para administrar Desferal como de costumbre. Se advertirá a los pacientes y a las enfermeras del peligro de acelerar la infusión, pues un bolo intravenoso de Desferal podría producir colapso grave (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Infusión intravenosa continua

Los sistemas intravenosos implantados pueden usarse cuando se lleva a cabo una quelación intensiva. Se aconseja la infusión intravenosa en pacientes en los que la infusión subcutánea continua no pueda darse de manera regular o que adolezcan de cardiopatías derivadas de la sobrecarga de hierro. La dosis de Desferal depende del grado de sobrecarga de hierro del paciente. Se medirá periódicamente la excreción de hierro urinaria de 24 horas toda vez que se requiera una

quelación intensiva (i.v.) y ajustará la dosis en consecuencia. Cuando se evacué la línea, se tendrá el cuidado de evitar la infusión súbita de los restos de Desferal probablemente presentes en el espacio muerto de la línea, pues esto podría causar colapso grave (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo").

Administración intramuscular

Puesto que las infusiones subcutáneas son más eficaces, las intramusculares se darán sólo cuando las primeras no sean posibles.

Independientemente de la vía de administración elegida, la dosis de mantenimiento individual a elegir dependerá de la tasa de excreción de hierro del paciente.

Uso simultáneo de vitamina C

Los pacientes con sobrecarga de hierro suelen padecer una falta de vitamina C debido, quizás, a que el hierro oxida la vitamina. Pueden darse hasta 200 mg diarios de vitamina C, en dosis separadas, como adyuvante del tratamiento quelante, comenzando después del primer mes de tratamiento regular con Desferal (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). La vitamina C aumenta la disponibilidad del hierro para la quelación. En general, bastan 50 mg para los niños menores de 10 años y 100 mg para los de más edad. Las dosis mayores de vitamina C no producen ningún aumento adicional en la excreción del complejo con hierro

Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro

Desferal es un adyuvante de las medidas clásicas empleadas habitualmente para combatir la intoxicación aguda por hierro.

Se aconseja el tratamiento con Desferal en cualquiera de las siguientes situaciones:

En todo paciente sintomático con más de un síntoma menor pasajero (por ejemplo, más de un episodio de emesis o más de una deposición floja),

En pacientes con signos de letargia, acusado dolor abdominal, hipovolemia, o acidosis,

En pacientes con radiografías abdominales que hayan puesto de manifiesto radioopacidades múltiples (la mayoría de estos pacientes llegarán a desarrollar una intoxicación sintomática por hierro),

En todo paciente sintomático con un nivel de hierro sérico superior a 300 o 350 ug/dl, independientemente de la capacidad total de combinación de hierro plasmático (TIBC). Se ha recomendado aplicar un enfoque conservador, sin tratamiento o reto con Desferal, cuando se trate de pacientes asintomáticos con niveles de hierro sérico en la gama de los 300-500 ug/dl, o de pacientes con emesis autolimitada no sanguinolenta o diarrea sin más síntomas.

La administración intravenosa continua de Desferal es la vía preferida, y la tasa de infusión recomendada es de 15 mg/kg por hora, que se reducirá tan pronto como la situación lo permita (generalmente después de cuatro a seis horas), de modo que la dosis intravenosa total no supere los 80 mg/kg establecidos en ningún lapso de 24 horas.

Los criterios siguientes se estiman adecuados para cesar el tratamiento con Desferal. Deberá proseguirse con la quelación hasta que se hayan cumplido todos estos criterios:

El paciente no mostrará ningún signo ni síntoma de intoxicación sistémica por hierro (ni acidosis, ni agravamiento de hepatotoxicidad, por ejemplo),

Idealmente, el nivel restaurado de hierro sérico debería ser normal o bajo (nivel de hierro inferior a 100 ug/dl). Puesto que en los laboratorios no se pueden medir correctamente las concentraciones de hierro sérico en presencia de Desferal, si se cumplen los demás criterios en su totalidad y la concentración de hierro sérico medida no es elevada, el tratamiento con Desferal puede ser interrumpido,

Se repetirán las radiografías abdominales en los pacientes que inicialmente hubieran presentado radioopacidades múltiples para asegurarse de su desaparición antes de suspender Desferal, ya que

constituyen un indicador de la absorción de hierro,

Si la orina del paciente cobrara inicialmente un color vino rosado durante el tratamiento con Desferal sería atinado esperar a que vuelva a su color habitual antes de interrumpir el tratamiento (la ausencia de orina rosada no es de por sí una señal suficiente para interrumpir el tratamiento).

La eficacia del tratamiento depende de la producción adecuada de orina a fin de garantizar la completa excreción del complejo con hierro, ferrioxamina, del organismo. En caso de oliguria o anuria, podría ser necesario practicar diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración.

Tratamiento de la sobrecarga de aluminio crónica en pacientes con insuficiencia renal de carácter terminal

Los complejos de Desferal con el hierro o el aluminio son dializables. En los pacientes con insuficiencia renal, la diálisis ayudará a eliminar estos complejos.

Los pacientes que manifiesten síntomas o disfunción orgánica por sobrecarga de aluminio deberían ser tratados con Desferal. Se considerará el tratamiento con Desferal incluso en pacientes asintomáticos si los niveles del aluminio sérico son constantemente superiores a 60 ng/ml y éstos se acompañan de una prueba de infusión de Desferal con resultados positivos (véase más adelante), sobre todo si la biopsia ósea ha dado prueba de osteopatía vinculada al aluminio.

Desferal se administrará en una dosis semanal única de 5 mg/kg (véase "Instrucciones de uso/manipulación"). En los pacientes con niveles de aluminio sérico de hasta 300 ng/ml tras la prueba de la DFO, Desferal se administrará mediante infusión i.v. lenta durante los últimos 60 minutos de una sesión de diálisis. En los pacientes con concentraciones de aluminio sérico mayores que 300 ng/ml tras la prueba de la DFO, Desferal se administrará mediante infusión i.v. lenta 5 horas antes de la sesión de diálisis. Una vez finalizados los tres primeros meses de tratamiento con Desferal, y después de dejar transcurrir un periodo de 4 semanas sin tratamiento, debe efectuarse la prueba de la infusión de Desferal. Si dos pruebas sucesivas de infusión de Desferal efectuadas con un mes de separación revelasen una diferencia menor que 50 ng/ml entre los niveles séricos de aluminio y el valor basal, no se recomienda proseguir el tratamiento con Desferal.

En los sujetos sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o a diálisis peritoneal cíclica continua (DPAC), Desferal debe darse una vez a la semana en dosis de 5 mg/kg antes del último intercambio del día. En estos pacientes se aconseja emplear la vía intraperitoneal. No obstante, Desferal puede darse también intramuscularmente, por infusión lenta i.v. ó s.c.

Prueba del Desferal

Esta prueba 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.

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

Se inyectan 500 mg de Desferal por vía intramuscular. Se recoge luego la orina excretada durante seis horas y se determina su contenido en hierro. Una eliminación de 1-1,5 mg (18-27 μmol) durante el periodo de seis horas podría indicar una acumulación patológica de hierro; los valores superiores a 1,5 mg (27 μmol) son patológicos en todo caso. Esta prueba da resultados fiables únicamente cuando la función renal es normal.

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

Esta prueba se efectuará en pacientes con un nivel de aluminio sérico mayor que 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 el nivel basal del aluminio sérico.

En los últimos 60 minutos de la sesión de hemodiálisis se administra una dosis de 5 mg/kg en infusión intravenosa lenta (véase "Instrucciones de uso/manipulación").

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

La prueba del Desferal es "positiva" si el aumento de aluminio sérico respecto del valor de base es mayor que 150 ng/ml. Una prueba "negativa", no obstante, no excluye en absoluto un diagnóstico de sobrecarga de aluminio.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

La administración de un tratamiento simultáneo con Desferal y proclorperazina, un derivado de la fenotiazina, podría perturbar la conciencia temporalmente.

En pacientes con acumulación de hierro crónica grave que recibieron Desferal más dosis de vitamina C altas (más de 500 mg diarios) se observaron alteraciones en la función cardíaca (véase "Advertencias y precauciones especiales de empleo"); ésta se normalizaba al retirar la vitamina C.

Las imágenes obtenidas con galio⁶⁷ podrían verse deformadas debido a la rápida excreción urinaria del galio⁶⁷ unido a Desferal. Se aconseja interrumpir la administración de Desferal cuarenta y ocho horas antes de efectuar una gammagrafía.

Uso en Embarazo y lactancia:

La desferrioxamina reveló ejercer un probable potencial teratogénico en los conejos (véase "Datos preclínicos sobre seguridad"). Hasta el día de la fecha, todas las pacientes que recibieron un tratamiento con Desferal durante el embarazo dieron a luz niños sin malformaciones. Durante el embarazo, sólo se usará Desferal si fuera imprescindible, especialmente durante los 3 primeros meses.

No se sabe si la desferrioxamina pasa a la leche materna.

Se sopesarán, en cada caso, las ventajas para la madre contra las consecuencias para el niño.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los pacientes que experimenten vértigo u otros trastornos del sistema nervioso central, incluso trastornos de la visión, deberán abstenerse de conducir vehículos u operar máquinas (véase "Efectos no deseados").

Sobredosis:

Síntomas

La administración por negligencia de una sobredosis o de un bolo intravenoso o infusión intravenosa rápida podría provocar hipotensión, taquicardia, y trastornos gastrointestinales; se han registrado: pérdida - transitoria pero grave - de la visión, afasia, agitación, cefalea, náusea, bradicardia e insuficiencia renal aguda.

Tratamiento

No hay antídotos específicos. Se interrumpirá el tratamiento con Desferal y se tomarán las medidas sintomáticas adecuadas.

Desferal es dializable.

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

La desferrioxamina (DFO) forma complejos, principalmente con el hierro férrico y los iones de aluminio trivalentes: las constantes de formación de los complejos son 10^{31} y 10^{25} , respectivamente. La afinidad de la DFO por los iones divalentes como Fe, Cu, Zn, Ca es mucho más pequeña (constantes de formación de complejos del orden de 10^{14} o inferiores). La quelación ocurre en una relación molar 1:1, de suerte que 1 g de DFO puede fijar teóricamente 85 mg de hierro férrico, o 41 mg de Al.

Debido a sus propiedades quelantes, la DFO es capaz de captar el hierro libre, tanto en plasma como en células, formando así el complejo ferrioxamina (FO). El hierro de FO excretado por la orina es principalmente el hierro derivado del recambio plasmático, mientras que el hierro fecal, básicamente el de la quelación intrahepática. También puede ser captado el hierro de la ferritina o hemosiderina, pero la captación es relativamente lenta a concentraciones de DFO clínicamente importantes. La DFO no capta, sin embargo, el hierro de la transferrina, tampoco el de la hemoglobina ni el de otras sustancias que contengan hemina.

La DFO puede también movilizar y quelar el aluminio, formando un complejo de aluminioxamina (AIO).

Efectos farmacodinámicos

Puesto que ambos complejos, FO y AIO, son completamente excretados, la DFO promueve la excreción de hierro y aluminio en la orina y las heces, reduciendo así los depósitos patológicos de hierro o aluminio en los órganos.

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

Absorción

La DFO se absorbe velozmente tras administrar una inyección intramuscular rápida o una infusión subcutánea lenta, pero sólo en muy bajo grado desde el tracto gastrointestinal en presencia de una mucosa intacta. La biodisponibilidad absoluta es inferior al 2 % después de la administración oral de 1 g de DFO.

Durante la diálisis peritoneal, la DFO es absorbida si se administra con el líquido de diálisis.

Distribución

En voluntarios sanos se midieron concentraciones plasmáticas máximas de 15,5 $\mu\text{mol/litro}$ (8,7 $\mu\text{g/ml}$) a los 30 minutos de una inyección intramuscular de 10 mg/kg de DFO. Una hora después de la inyección, la concentración máxima de FO fue de 3,7 $\mu\text{mol/litro}$ (2,3 $\mu\text{g/ml}$). Cuando se aplicó una infusión intravenosa de 2 g de DFO (aproximadamente 29 mg/kg) durante dos horas a voluntarios sanos, se alcanzaron concentraciones estacionarias medias de DFO iguales a 30,5 $\mu\text{mol/l}$; la distribución de DFO es muy rápida; la semivida de distribución media es de 0,4 horas. Menos del 10 % de DFO se fija a proteínas séricas in vitro.

Biotransformación

Se aislaron e identificaron cuatro metabolitos de la DFO en la orina de los pacientes con sobrecarga de hierro. Ocurren las siguientes reacciones de biotransformación con DFO: transaminación y oxidación con producción de un metabolito ácido; betaoxidación, también con producción de un metabolito ácido; decarboxilación y N-hidroxilación con producción de metabolitos neutros.

Eliminación

Tanto la DFO como la FO exhiben una eliminación bifásica tras una inyección intramuscular en voluntarios sanos; la semivida de distribución aparente de la DFO es de 1 hora y la de la FO de 2,4 horas. La semivida terminal aparente es de 6 horas para ambas. En las seis horas posteriores a la inyección, el 22 % de la dosis inyectada aparece en la orina en forma de DFO, y el 1 % en forma de FO.

Características 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 DFO, y de 15,7 $\mu\text{mol/l}$ (9,6 $\mu\text{g/ml}$) de FO, una hora después de inyectar intramuscularmente 10 mg/kg de DFO. Estos pacientes eliminaron DFO y FO con vidas medias de 5,6 y 4,6 horas, respectivamente. A las seis horas de la inyección, el 17 % de la dosis se eliminaba en la orina en forma de DFO, y el 12 % en forma de FO.

En pacientes con talasemia, la infusión intravenosa continua de 50 mg/kg/24 h de DFO produjo concentraciones plasmáticas estacionarias de DFO iguales a 7,4 $\mu\text{mol/l}$ (4,1 $\mu\text{g/ml}$). La eliminación

de DFO del plasma fue bifásica, con una semivida de distribución media de 0,28 horas y una semivida terminal aparente de 3,0 horas. La depuración plasmática total fue de 0,5 l/h/kg, estimándose el volumen de distribución en el estado estacionario en 1,35 l/kg. La exposición al metabolito de captación de hierro principal fue aproximadamente el 54 % de la de DFO (en términos de AUC). La semivida de eliminación monoexponencial aparente del metabolito fue de 1,3 horas.

En pacientes dializados por insuficiencia renal que recibieron 40 mg/kg de DFO por infusión intravenosa durante una 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 aplicó entre dos sesiones de diálisis. Las concentraciones plasmáticas de DFO fueron del 13 % al 27% más bajas cuando la infusión se administró durante la diálisis. Las concentraciones de FO fueron en todos los casos de aproximadamente 7,0 $\mu\text{mol/l}$ (4,3 $\mu\text{g/ml}$), y las de AIO (aluminóxamina) de 2-3 $\mu\text{mol/l}$ (1,2 -1,8 $\mu\text{g/ml}$). Tras interrumpir la infusión, la concentración plasmática de DFO disminuyó rápidamente, con una semivida de 20 minutos. Una fracción más pequeña de la dosis se eliminó con una semivida más larga de 14 horas. Las concentraciones plasmáticas de AIO siguieron en aumento durante 48 horas inclusive después de la infusión, alcanzando valores de aproximadamente 7 $\mu\text{mol/l}$ (4 $\mu\text{g/ml}$). Tras la diálisis, la concentración plasmática de AIO decayó a 2,2 $\mu\text{mol/l}$ (1,3 $\mu\text{g/ml}$).

Datos preclínicos sobre seguridad

La administración subcutánea de dosis elevadas de DFO a ratas, perros y gatos durante varias semanas provocó opacidad del cristalino con formación de cataratas.

DFO no ejerció efectos genotóxicos/mutagénicos en los ensayos in vitro (Prueba de Ames) e in vivo (prueba de los micronúcleos en ratas). No se efectuaron estudios de carcinogenicidad a largo plazo.

DFO no fue teratogénica ni en ratas ni en ratones. En los fetos de conejas que habían estado expuestos in útero a dosis tóxicas para la progenitura se observaron algunas malformaciones en el esqueleto axial. Pese al carácter preliminar de los resultados de este estudio, no se puede excluir que, en los conejos, la DFO induzca a la teratogenicidad en las condiciones experimentales utilizadas.

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

Cuando se administre por vía parenteral, el fármaco se empleará preferentemente en forma de solución al 10 % en agua para inyección, salvo en las inyecciones i.m. en las que podría necesitarse una concentración mayor. Se inyectan 5 ml de agua para inyección en el vial con 500 mg de polvo de Desferal y agita bien. Sólo deben emplearse soluciones límpidas, de incoloras a ligeramente amarillentas. La solución de Desferal al 10 % podrá ser adicionalmente diluida en las soluciones para infusión de uso habitual (NaCl al 0,9 %, glucosa al 5 %, solución de Ringer, solución de Ringer-lactato, soluciones para diálisis peritoneal).

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de octubre de 2017.