



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

DEFERASIROX

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes quelantes del hierro.  
**Código ATC:** V03AC03.

### 3.1. Farmacodinamia

Deferasirox es un quelante sintético de administración oral con elevada selectividad por los iones férricos ( $Fe^{+3}$ ). Se une al hierro en una proporción de 2:1 formando un complejo soluble estable (quelato) que se excreta por las heces (principalmente) y la orina. Aunque exhibe también alguna afinidad por los iones cobre y zinc, la quelación de éstos es de escasa magnitud y de importancia clínica desconocida.

En pacientes con sobrecarga crónica de hierro por transfusiones sanguíneas frecuentes el deferasirox reduce las concentraciones del catión en hígado y los niveles séricos de ferritina.

### 3.2. Farmacocinética

Deferasirox comprimidos recubiertos con película muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables.

En condiciones de ayuno, tras el ajuste de dosis, los comprimidos recubiertos con película (360 mg) fueron equivalentes a deferasirox comprimidos dispersables (500 mg) en lo que se refiere al área media bajo la curva de tiempo de concentración plasmática (AUC). La  $C_{máx}$  incrementó un 30% (90% IC: 20,3% - 40,0%); sin embargo, el análisis de la exposición/respuesta clínica no reveló efectos clínicamente relevantes de tal incremento.

#### **Absorción**

Deferasirox (en comprimidos dispersables) se absorbe después de la administración oral con un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima ( $T_{máx}$ ) de unas 1,5 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta (AUC) de deferasirox (en comprimidos dispersables) es de un 70% respecto a la dosis intravenosa. La biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos recubiertos con película no ha sido determinada. La biodisponibilidad de deferasirox en comprimidos recubiertos con película fue un 36% mayor que los comprimidos dispersables.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Un estudio sobre el efecto de la comida y la administración de los comprimidos recubiertos con película en voluntarios sanos en condiciones de ayunas y con comida con poca grasa (contenido graso < 10% de las calorías) o con mucha grasa (contenido graso > 50% de las calorías) indicó que el AUC y la  $C_{máx}$  disminuyeron ligeramente tras una comida con un contenido bajo en grasas (en un 11% y 16 % respectivamente). Tras una comida rica en grasas, el AUC y la  $C_{máx}$  aumentó (en 16% y 29% respectivamente). Los aumentos en la  $C_{máx}$  pudieron deberse a los efectos aditivos del cambio de formulación y al efecto de la comida rica en grasas, por lo que se recomienda que los comprimidos recubiertos con película se tomen con el estómago vacío o con una comida ligera.

## **Distribución**

Deferasirox se fija en una alta proporción (99%) a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina sérica, y tiene un volumen de distribución pequeño de aproximadamente 14 litros en adultos.

## **Biotransformación**

La principal vía de metabolización del deferasirox es la glucuronidación, con una posterior excreción biliar. Es probable que se produzca una desconjugación de los glucuronidatos en el intestino y su posterior reabsorción (ciclo enterohepático).

deferasirox se glucuronida principalmente por UGT1A1 y en menor medida por UGT1A3. El metabolismo de deferasirox catalizado por CYP450 (oxidativo) parece ser menor en humanos (un 8%). No se ha observado una inhibición del metabolismo de deferasirox por la hidroxiurea *in vitro*.

## **Eliminación**

Deferasirox y sus metabolitos se excretan principalmente por las heces (84% de la dosis). La excreción renal de deferasirox y sus metabolitos es mínima (8% de la dosis). La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) varió de 8 a 16 horas. Los transportadores MRP2 y MXR (BCRP) están implicados en la excreción biliar de deferasirox.

## **Linealidad/No linealidad**

La  $C_{máx}$  y el  $AUC_{0-24h}$  de deferasirox aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Tras la administración repetida, la exposición aumenta con un factor de acumulación de 1,3 a 2,3.

## **Características en pacientes**

### Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de deferasirox en pacientes con alternación renal. Los niveles de transaminasas hepáticas de hasta 5 veces superiores al límite superior del intervalo normal no mostraron ninguna influencia en la farmacocinética de deferasirox.

### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

No se ha estudiado la farmacocinética de deferasirox en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).

### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

La exposición global a deferasirox en adolescentes (12 a  $\leq 17$  años) y en niños (2 a <12 años) después de dosis únicas y múltiples fue menor que en pacientes adultos. En niños menores de 6 años, la exposición fue un 50% inferior a la observada en adultos.



Dado que el ajuste individual de dosis se realiza en función de la respuesta del paciente, no se espera que esto tenga consecuencias clínicas.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad en ratones machos y hembras expuestos por 26 semanas a dosis orales de deferasirox equivalentes a 0,81 y 1,21 veces, respectivamente, la dosis diaria máxima recomendada en humanos (DMRH) no revelaron potencial tumorigénico. En ratas expuestas por 2 años a dosis 0,48 veces la DMRH, los resultados fueron igualmente negativos.

El deferasirox no resultó mutagénico en las pruebas *in vitro* realizadas que incluyeron: test de Ames y ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos de sangre periférica. Sin embargo, dio positivo en 1 de 3 ensayos *in vivo* de micronúcleos de ratón.

En los estudios de reproducción la administración diaria de deferasirox en dosis inferiores a la DMRH en ratas preñadas produjo una reducción de la viabilidad en la descendencia y una incidencia elevada de anomalías renales en las crías machos. No se observaron trastornos de la fertilidad ni alteraciones de la capacidad reproductiva.

## 4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas a repetición.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes con síndromes de talasemia no dependiente de transfusión en mayores de 10 años.

## 5. POSOLOGIA

Previo al inicio del tratamiento se deben determinar concentraciones séricas basales de hierro y ferritina. El riesgo de toxicidad puede incrementarse cuando se administra deferasirox a pacientes con baja carga de hierro o niveles séricos de ferritina sólo ligeramente elevados.

Se recomienda iniciar el tratamiento sólo en pacientes con evidencia de sobrecarga crónica de hierro, como aquellos con niveles de ferritina sérica superiores a 1.000 mcg/L, o tras la transfusión de 100 mL/kg (aproximadamente 20 unidades) de concentrado de glóbulos rojos.

### 5.1. Dosis

#### Comprimidos Recubiertos

Tratamiento de pacientes con sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas a repetición: Niños mayores de 2 años y adultos: Dosis de inicio: debe ser individualizada según la frecuencia de las transfusiones y nivel de ferritina sérica del

paciente, de 10 a 30 mg/kg/día vía oral. Dosis de mantenimiento: dependiendo del control mensual de ferritina, se deben realizar ajustes de 5 a 10 mg/kg cada 3 a 6 meses.

Se recomienda iniciar el tratamiento con deferasirox después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (unos 100 mL/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica > 1.000 µg/L).

Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con deferasirox comprimidos dispersable y pasa a tomar deferasirox comprimidos recubiertos, la dosis de los comprimidos recubierto deberá ser un 30% menor a la de los comprimidos dispersable, redondeada al tamaño más próximo de comprimido entero, como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1	Conversión de dosis		
	Dosis de Deferoxamina**	Dosis diaria de Deferasirox comprimidos dispersables	Dosis diaria de Deferasirox, comprimidos recubiertos
	10 mg/kg	5 mg/kg	3,5 mg/kg
	20 mg/kg	10 mg/kg	7 mg/kg
	30 mg/kg	15 mg/kg	10,5 mg/kg
	40 mg/kg	20 mg/kg	14 mg/kg
	50 mg/kg	25 mg/kg	17,5 mg/kg
	60 mg/kg	30 mg/kg	21 mg/kg
	No procede*	35 mg/kg	24,5 mg/kg
	No procede*	40 mg/kg	28 mg/kg

\*No recomendad en información para la prescripción de la deferoxamina  
\*\*Para pacientes ya tratados adecuadamente con deferoxamina

### Ajuste de dosis

Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg por vez y deberán adaptar se a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 21 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/L y no dan muestras de disminuir con el tiempo), puede plantearse la administración de hasta 28 mg/kg.

Si las concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre los 500 µg/L y los 1.000 µg/L), se planteará la reducción gradual de la dosis a razón de 3,5 mg/kg o 7 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de los 500 µg/L, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento (ver tabla 2).

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de deferasirox si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones séricas de ferritina levemente altas.

<b>Tabla 2 Sobrecarga transfusiones de hierro: dosis recomendadas</b>			
	Comprimidos Recubiertos de deferasirox	Transfusiones	Ferritina séricas
Dosis inicial	14 mg/kg al día	Tras 20 Unidades (sobre 100mL/kg) de CE**	> 1000 mcg/L
Dosis iniciales Alternativas	21 mg/kg al día	>14 mL/kg/mes de CE** (aprox. >4 unidades/mes para un adulto)	
	10 mg/kg al día	< 7 mL/kg/mes de CE** (aprox. <2 unidades/mes para un adulto)	
Para pacientes tratados adecuadamente deferoxamina**	un tercio de la dosis de deferoxamina		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar 3,5 a 7 mg/kg al día hasta 28mg/kg al día		> 2500 mcg/L
	Reducir 3,5 a 7 mg/kg al día. Cuando se alcanza el objetivo		500 a 1000 mcg/L
Dosis máxima	28mg/kg al día		
Considerar la suspensión del tratamiento			< 500 mcg/L

\*Concentrado de eritrocitos

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes con síndromes de talasemia no dependiente de transfusión en mayores de 10 años (NTDT): Dosis diaria inicial recomendada: 7 mg/kg de peso corporal. Se deben considerar ajustes de dosis en pasos de 3,5 a 7 mg/kg/día cada 3 a 6 meses.

No Se recomiendan dosis superiores a 14 mg/kg, ya que no hay experiencia con dosis por encima de este nivel en pacientes con síndromes de NTDT.

En pacientes en los que no se evaluó la Concentración Hepática de Hierro (CHH) y que tienen una ferritina sérica de  $\leq 2.000 \mu\text{g/L}$ , la dosis no debe superar los 7 mg/kg.

Para pacientes a los que se les aumentó la dosis a  $>7 \text{ mg/kg}$ , se recomienda una reducción de dosis a 7 mg/kg o menos cuando la CHH sea  $<7 \text{ mg Fe/g}$  de peso seco o la ferritina sérica sea  $\leq 2.000 \mu\text{g/L}$ .

### Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes.

Cada 3 a 6 meses durante el tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 3,5 mg/kg a 7 mg/kg cada vez si la CHH es  $\geq 7 \text{ mg Fe/g p.s.}$ , o la ferritina sérica no baja de 2000  $\mu\text{g/L}$  y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento.

Se desaconsejan las dosis superiores a los 14 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH del paciente y la ferritina sérica es  $\leq 2.000 \mu\text{g/L}$ , la dosis no debe sobrepasar los 7 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a  $> 7 \text{ mg/kg}$ , se recomienda reducirla a 7 mg/kg o menos cuando la CHH se reduzca a  $< 7 \text{ mg Fe/g p.s.}$  o la ferritina sérica baje a  $\leq 2.000 \mu\text{g/L}$ .

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH  $< 3 \text{ mg Fe/g p.s.}$  o ferritina sérica  $< 300 \mu\text{g/L}$ ), y reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (ver Tabla 3).

TABLA 3 Síndromes TNDT: dosis recomendadas			
	Comprimidos recubiertos	Concentración hepática de hierro (CHH)*	Ferritina sérica
Dosis inicial	7mg/kg al día	$\geq 5 \text{ mg Fe/g p.s.}$ o	$> 800\text{mcg/L}$
Escalones de Ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar	$\geq 7 \text{ mg Fe/g p.s.}$ o	$> 200\text{mcg/L}$
	Reducir	$< 7 \text{ mg Fe/g p.s.}$ o	$\leq 200\text{mcg/L}$
Dosis máxima	14mg/kg al día 7 mg/kg al día	Sin determinar y	$\leq 200\text{mcg/L}$
Suspensión del tratamiento		$< 3 \text{ mg Fe/g p.s.}$ o	$< 300\text{mcg/L}$
Reanudación	Si existe signos clínicos de una sobre carga crónica de hierro		
* La CHH es el método preferido para la determinación de la sobrecarga de hierro			



## 5.2. Dosis máxima

Las dosis señaladas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## 5.3. Dosis en poblaciones especiales

### Insuficiencia renal

El tratamiento con deferasirox se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad.

Deben extremarse las precauciones cuando la depuración de creatinina esté entre 40 mL/min y < 60 mL/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará todos los meses la concentración de creatinina sérica de todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 7 mg/kg.

### Insuficiencia hepática

En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50% aproximadamente. Deferasirox no debe administrarse a pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh). Se debe vigilar la función hepática de todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente con periodicidad mensual.

### Edad avanzada ( $\geq 65$ años)

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran un ajuste de la dosis.

### Edad pediátrica ( $\leq 18$ años)

Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

## 5.4. Modo de empleo o forma de administración

Los comprimidos recubiertos deben ingerirse enteros con un poco de agua. También se pueden triturar y administrar espolvoreando la dosis completa sobre un alimento blando, por ejemplo, un yogur o compota de manzana (puré de manzana) si el paciente no es capaz de ingerirlos enteros. La dosis debe ingerirse de inmediato y por completo; no debe conservarse para tomarla más tarde.

Deferasirox debe tomarse una vez al día, de preferencia a la misma hora todos los días, y puede tomarse con el estómago vacío o con una comida ligera.

## 6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

### Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia desconocida: Reacción de hipersensibilidad (incluye anafilaxia y angioedema).

### Trastornos psiquiátricos

Infrecuentes: Ansiedad, trastornos del sueño.

### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Infrecuentes: Mareo.

### Trastornos oculares

Infrecuentes: Cataratas, maculopatía.

Raras: Neuritis óptica.

### Trastornos del oído y del laberinto

Infrecuentes: Sordera.

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Infrecuentes: Dolor laríngeo.

### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia.

Infrecuentes: Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluidas las úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, pancreatitis aguda.

Raras: Esofagitis.

Frecuencia desconocida: Perforación gastrointestinal.

### Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Elevación de transaminasas.

Infrecuentes: Hepatitis, coledolitiasis.

Frecuencia desconocida: Insuficiencia hepática.





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Frecuentes: Exantema, prurito.

Infrecuentes: Trastorno de la pigmentación

Raras: Eritema multiforme.

Frecuencia desconocida: Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica.

## **Trastornos renales y urinarios**

Muy frecuentes: Aumento de creatinina en sangre.

Frecuentes: Proteinuria.

Infrecuentes: Tubulopatía renal (síndrome de Fanconi).

Frecuencia desconocida: Necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda (principalmente aumentos de creatinina sérica  $\geq 2 \times$  límite superior del intervalo normal de valores que, por lo general, remitieron tras la interrupción del tratamiento), nefritis tubulointerstitial.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración**

Infrecuentes: Pirexia, edema, fatiga.

“Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos.

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)”.

## **7. INTERACCIONES**

### **7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas**

Como el deferasirox es metabolizado por glucuronidación vía UGT-1A1, los inductores potentes de dicha enzima (como fenobarbital, fenitoína, ritonavir y rifampicina, entre otros) podrían disminuir los niveles séricos del quelante y comprometer con ello su eficacia terapéutica.

Interacción con midazolam y otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4

En un ensayo con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox comprimidos dispersables y midazolam (un sustrato de CYP3A4) provocó una disminución de un 17% en la exposición a midazolam (IC 80%: 8%-26%). En el contexto clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se combina deferasirox con sustancias que se metabolizan mediante el CYP3A4 (p.ej. ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, bepridilo, ergotamina).





# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhr.gob.ve>

El uso simultáneo de deferasirox y medicamentos con potencial ulcerógeno o hemorrágico (como corticoesteroides, antiinflamatorios no esteroideos, bifosfonatos orales o anticoagulantes) incrementa el riesgo de ulceración y/o hemorragia gastrointestinal

Los antiácidos que contienen aluminio podrían causar el acomplejamiento del deferasirox con dicho catión y afectar así su eficacia como quelante de hierro.

Dado que el deferasirox inhibe a las isoenzimas CYP1A2 y CYP2C8 del citocromo P-450, su coadministración con medicamentos sustratos de dichas enzimas (como la clozapina, teofilina, tizanidina, repaglinida y el paclitaxel, entre otros) podría incrementar sus concentraciones séricas y riesgos de toxicidad. Por el contrario, debido a su actividad inductora de CYP3A4, el deferasirox podría disminuir los niveles plasmáticos de medicamentos que son metabolizados por ésta (como las estatinas, los anticonceptivos hormonales, el midazolam y la ciclosporina, entre otros), y dar lugar una falla terapéutica.

La colestiramina podría acomplejarse con el deferasirox en el tubo digestivo y reducir su biodisponibilidad.

## **Interacción con los alimentos**

La  $C_{máx}$  de deferasirox en comprimidos recubiertos con película aumentó (en un 29%) cuando se administró con alimentos con alto contenido en grasas. Por lo tanto, deferasirox comprimidos recubiertos con película debe tomarse con el estómago vacío o con un alimento ligero y preferentemente a la misma hora cada día.

## **Otra información**

La administración conjunta de deferasirox con sustancias con capacidad ulcerogénica conocida, como los AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis altas), corticosteroides o bisfosfonatos orales, puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. La administración concomitante de deferasirox con anticoagulantes también puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Cuando se asocia deferasirox con estas sustancias se requiere un estricto control clínico.

La administración concomitante de deferasirox y busulfan dio lugar a un aumento de la exposición de busulfan (AUC), aunque sigue sin conocerse el mecanismo de acción. Si fuera posible, se debe realizar una evaluación de la farmacocinética (AUC, aclaramiento) de una dosis de prueba de busulfan para poder ajustar la dosis.

## **7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio**

No se han descrito.



## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Con el uso de deferasirox se han descrito casos graves y ocasionalmente fatales de falla renal aguda, en especial en pacientes con comorbilidades o en la fase avanzada de su enfermedad hematológica. Debido a ello, antes de iniciar el uso del deferasirox se recomienda determinar creatinina sérica y depuración de creatinina por duplicado y, durante el tratamiento, controlar la función renal, al menos, 1 vez al mes. En pacientes con disfunción renal preexistente o con factores de riesgo para la misma (incluyendo la edad avanzada y el uso simultáneo de medicamentos con potencial nefrotóxico) usar con precaución y controlar la creatinina semanalmente durante el primer mes.

Si se presentan aumentos progresivos y/o persistentes de la creatinina sérica se deberá considerar, según el caso, la reducción de la dosis o la suspensión de la terapia.

En el caso de los pacientes adultos, la dosis diaria de deferasirox se puede reducir en 7 mg/kg si en dos controles sucesivos se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica superior en más de un 33% respecto al promedio de los valores previos al tratamiento que no pueda atribuirse a otras causas. En el caso de los pacientes pediátricos, se puede reducir la dosis en 7 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad en dos controles sucesivos.

También se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si aparecen anomalías en los niveles de la función renal tubular y/o si está clínicamente indicado:

**Proteinuria** (los ensayos se deben realizar antes del tratamiento y después, mensualmente).

**Glucosuria** en pacientes no diabéticos y bajos niveles de potasio, fosfato, magnesio o uratos en suero, fosfaturia, aminocuria (controlado según necesidad).

Se ha notificado **tubulopatía renal**, principalmente en niños y adolescentes con betatalasemia tratados con deferasirox.

Se debe remitir a los pacientes al urólogo y se debe considerar realizar exploraciones complementarias adicionales (como biopsia renal) si, a pesar de la reducción de la dosis e interrupción del tratamiento, apareciese que: La creatinina sérica sigue siendo elevada y continúa las anomalías en los niveles de la función renal (p.ej. proteinuria, Síndrome de Falconi).

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados.

En pacientes tratados con deferasirox se han reportado casos graves de falla hepática que incluyen fatalidades. La experiencia revela que la incidencia en tal sentido es mayor en pacientes de edad avanzada o con patologías concomitantes (como: cirrosis hepática o falla multiórgano). Por ello, previo al inicio de la terapia se deben determinar transaminasas y bilirrubina séricas en todos los pacientes, repetir el control cada 2



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

semanas durante el primer mes y, a partir de entonces, al menos 1 vez mensual. Si se presentan aumentos progresivos y/o sostenidos de dichos parámetros se deberá considerar, según el caso, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. Se debe evitar el uso en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh C) y usar con precaución en pacientes con insuficiencia moderada (Child-Pugh B).

Como el tratamiento con deferasirox se ha asociado a la posibilidad de hemorragia gastrointestinal grave y potencialmente fatal, durante el uso del producto se debe prestar particular atención a la aparición precoz de síntomas sugestivos de ulceración y/o complicaciones hemorrágicas. Los pacientes deben ser informados al respecto.

Se recomienda precaución si además de deferasirox el paciente toma medicamentos ulcerógenos (como AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales) o anticoagulantes o si sus cifras de plaquetas son inferiores a  $50 \times 10^9/L$ .

Al objeto de valorar la respuesta al tratamiento y descartar la posibilidad de una sobre quelación del hierro, se deben determinar periódicamente los niveles séricos de ferritina. En pacientes que alcanzan niveles estables de ferritina sérica entre 500 y 1.000 mcg/L se debe considerar reducir la dosis de deferasirox (ver posología) para mantenerlos. Y si se detectan concentraciones persistentemente inferiores a 500 mcg/L se debe considerar la suspensión temporal de la terapia.

Debido al riesgo de discrasias sanguíneas (agranulocitosis, trombocitopenia, neutropenia, pancitopenia, agravamiento de la anemia) asociadas al uso del producto, durante el tratamiento se recomienda realizar control hematológico periódico.

Se han reportado casos post comercialización de empeoramiento de la anemia, la mayoría de los pacientes con alteraciones hematológicas previas, que habitualmente están asociadas con un fallo de la médula ósea.

Durante tratamientos con deferasirox se han reportado manifestaciones de hipersensibilidad que incluyen angioedema y shock anafiláctico, además de lesiones mucocutáneas graves como necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. Por ello, se debe instruir a los pacientes a suspender el medicamento y notificar de inmediato al médico en caso de aparición repentina de alguna reacción dermatológica inusual o inflamación de los párpados, la nariz, la boca o la garganta y/o dificultad respiratoria.

Dado el potencial del deferasirox para causar trastornos oculares (neuritis óptica, cataratas, maculopatía, aumentos de presión intraocular) y auditivos (pérdida de la audición), antes de iniciar el tratamiento y periódicamente durante el mismo (cada 12 meses) se recomienda realizar examen oftalmológico y pruebas de la función auditiva a todos los pacientes.



Como los ancianos son más propensos a los efectos adversos de los medicamentos y, por lo general, tienen mayor probabilidad de presentar afecciones cardíacas, renales y/o hepáticas que podrían complicar el tratamiento e incrementar los riesgos, se recomienda en ellos extremar las precauciones al usar el deferasirox.

No se ha establecido la eficacia y seguridad del deferasirox en combinación con otros quelantes de hierro. Por lo tanto, se debe evitar el uso conjunto de éstos.

## 8.2. Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al deferasirox. Los estudios en animales han revelado cierta toxicidad para la función reproductora cuando se administraron dosis tóxicas para la progenitora. Se desconoce el riesgo para el ser humano.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

## 8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el deferasirox se excreta en la leche materna y no se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se recomienda evitar su empleo en ese período. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los constituyentes de la fórmula.

Pacientes con depuración de creatinina menor de 40 mL/min o niveles séricos de creatinina que superen por 2 veces o más el límite superior del intervalo de valores normales para su edad.

Insuficiencia hepática severa.

Síndromes mielodisplásicos de alto riesgo.

Neoplasia maligna avanzada.

Conteo de plaquetas menor de  $50 \times 10^9/L$

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.

Combinación con otros tratamientos quelantes de hierro ya que no se ha establecido la seguridad de estas combinaciones.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

Las reacciones de una sobredosis aguda de deferasirox pueden incluir náuseas, vómitos, cefalea y diarrea.

### 10.2. Tratamiento

En caso de ingestión reciente (menos de 60 minutos) de una dosis masiva se recomiendan medidas orientadas a prevenir la absorción gastrointestinal (emesis o



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

lavado gástrico, según la condición del paciente, más carbón activado), seguidas por tratamiento sintomático y de soporte.

## 11. TEXTOS DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2018



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

