



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

El 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

Tras su administración por vía oral como comprimido dispersable el deferasirox se absorbe en el tracto gastrointestinal y genera concentraciones séricas pico en 1,5 - 4 horas. Su biodisponibilidad absoluta es de un 70% en comparación a la de una dosis intravenosa. Cuando se administra como comprimido recubierto su biodisponibilidad es un 36% superior a la observada con los comprimidos dispersables. Los alimentos afectan de manera variable la biodisponibilidad.

Exhibe un volumen de distribución (en el estado estable) de 14,37 L y se une a proteínas en un 99%. Se distribuye en un 5% a los glóbulos rojos. En animales de experimentación se excreta en la leche materna y atraviesa la placenta, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.

Se metaboliza en el hígado mayoritariamente por glucuronidación (mediante UGT1A1 y, en menor grado, UGT1A3) y una pequeña fracción (8%) por oxidación, vía citocromo P-450. Puede ocurrir desconjugación de los glucurónidos en intestino y subsecuente reabsorción (reciclaje enterohepático).





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>

Se excreta como deferasirox y metabolitos en un 84% con las heces y 8% por la orina. Su vida media de eliminación oscila entre 8 y 16 horas.

No se ha estudiado su cinética en mayores de 65 años, ni en pacientes con enfermedad renal. En pacientes con insuficiencia hepática la exposición al deferasirox se incrementa de manera proporcional al grado de la disfunción.

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 la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas repetidas.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes con síndrome 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.





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>

5.1. Dosis

Comprimidos dispersables

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas repetidas: 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. Dosis de mantenimiento: dependiendo del control mensual de ferritina, se deben realizar ajustes de 5 a 10 mg/kg cada 3 a 6 meses.

Dosis máxima: 30 mg/kg/día.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes con síndrome de talasemia no dependiente de transfusión, en mayores de 10 años:

Dosis inicial diaria: 10 mg/kg de peso corporal.

En caso de cambio de comprimidos dispersables a comprimidos recubiertos, se debe tener en cuenta que la dosis de los comprimidos recubiertos será un 30% menor que la de los comprimidos dispersables.

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: En pacientes con insuficiencia leve no se requieren ajustes de dosificación. En pacientes con depuración de creatinina entre 40 y 60 mL/min se recomienda reducir la dosis inicial en un 50%. En pacientes con depuración de creatinina menor de 40 mL/min o niveles séricos de creatinina que excedan por 2 veces o más el límite superior del intervalo de valores normales para su edad, el uso está contraindicado.

Insuficiencia hepática: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis en pacientes con disfunción hepática de intensidad leve. En pacientes con insuficiencia moderada se recomienda reducir la dosis inicial en un 50%. En presencia de insuficiencia severa se debe evitar el uso.

Edad avanzada (≥ 65 años): No se han descrito pautas especiales de dosificación para estos pacientes.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Dispersar completamente el comprimido en un vaso con agua o jugo de naranja revolviendo con una cuchara hasta obtener una suspensión fina.

Beber de inmediato.

A continuación, enjuagar el vaso y la cuchara con un pequeño volumen del mismo vehículo empleado para preparar la suspensión y beber de nuevo.





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>

Administrar con estómago vacío (30 minutos antes o 2 horas después de una comida) y, preferiblemente, a las mismas horas del día durante todo el tratamiento. Los comprimidos dispersables no deben tragarse enteros o masticarse.

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 de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Trombocitopenia, neutropenia, agravamiento de anemia pre-existente, agranulocitosis, pancitopenia, anemia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, incluyendo angioedema y anafilaxia).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuencia no conocida: Acidosis metabólica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareos, ansiedad, alteraciones del sueño.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Cataratas. Maculopatía.

Raras: Neuritis óptica, opacidad. Aumentos de presión intraocular.

Trastornos del oído y laberinto

Poco frecuentes: Pérdida de la audición.

Trastornos cardíacos y vasculares

Poco frecuentes: Edema.





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 respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Tos, rinitis, dolor faríngeo.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Náuseas, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, diarrea, constipación.

Poco frecuentes: Gastritis, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, hemorragia gastrointestinal.

Raras: Esofagitis.

Frecuencia no conocida: Pancreatitis aguda, perforación.

Trastornos hepatobiliares

Frecuentes: Aumento de transaminasas.

Poco frecuentes: Colelitiasis, hepatitis.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Erupción, prurito.

Poco frecuentes: Trastornos de pigmentación.

Raras: Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Frecuencia no conocida: Alopecia, urticaria, vasculitis por hipersensibilidad, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, necrólisis epidérmica tóxica.

Trastornos renales y urinarios

Muy frecuentes: Aumentos de creatinina sérica.

Frecuentes: Proteinuria.

Poco frecuentes: Trastorno tubular renal (síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria.

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal, nefritis túbulo-intersticial, nefrolitiasis, necrosis tubular renal.

Trastornos generales

Poco frecuentes: Pirexia, infección, 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”.





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>

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.

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.

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 pre-existente o con factores de riesgo para la misma (incluyendo la edad avanzada y el uso simultaneo de medicamentos con potencial nefrotóxico) usar con precaución y controlar la creatinina semanalmente durante el primer mes.





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>

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 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 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.

A objeto de valorar la respuesta al tratamiento y descartar la posibilidad de una sobrequelación 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 (de 5 a 10 mg/Kg/día) 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 en 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.





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>

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

Dado que en los ensayos experimentales con deferasirox se ha evidenciado fetotoxicidad con dosis inclusive inferiores a las equivalentes usadas en humanos y no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. 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.





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>

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 lavado gástrico, según la condición del paciente, mas 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

Diciembre de 2018

