



Información sobre deferasirox, dirigida a profesionales sanitarios

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) - Noviembre 2021.

Disponible en la página web de la AEMPS www.aemps.gob.es

Acerca de esta guía

El objetivo de esta guía es proporcionar información a los profesionales sanitarios en relación con el uso seguro y eficaz de deferasirox.

Concretamente, se advierte sobre la necesidad de monitorización y ajuste de dosis.

Lea este material informativo de seguridad junto con la ficha técnica del medicamento. Puede encontrar la ficha técnica completa en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) a través del enlace: <https://cima.aemps.es/>

Índice



- 04 Indicaciones de deferasirox
- 05 Contraindicaciones de deferasirox
- 06 Inicio del tratamiento con deferasirox
- 07 Dosificación de deferasirox para pacientes con sobrecarga férrica transfusional crónica
- 10 Dosificación de deferasirox para pacientes con talasemia no dependiente de transfusión (TNDT)
- 12 Consideraciones para interrumpir el tratamiento con deferasirox
- 14 Recomendaciones de seguimiento antes y durante el tratamiento con deferasirox
- 16 Perfil de seguridad renal de deferasirox
- 22 Perfil de seguridad hepática de deferasirox
- 25 Notificación de sospechas de reacciones adversas

Indicaciones de deferasirox

Sobrecarga férrica transfusional crónica

Deferasirox está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (≥ 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

También se encuentra indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas cuando el tratamiento con deferoxamina esté contraindicado o no sea adecuado en los siguientes grupos de pacientes:

- + en pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (≥ 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años,
- + en adultos y pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes (< 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de edad igual o superior a 2 años,
- + en adultos y pacientes pediátricos con otras anemias de edad igual o superior a 2 años.

Talasemia no dependiente de transfusión

Deferasirox está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica que requiere tratamiento quelante cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones de edad igual o superior a 10 años.

Contraindicaciones de deferasirox

- + Pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes incluidos en la sección 6.1 de la Ficha Técnica.
- + Combinación con otros tratamientos quelantes de hierro ya que no se ha establecido la seguridad de estas combinaciones (ver la sección 4.5 de la Ficha Técnica).
- + Pacientes con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min.

Inicio del tratamiento con deferasirox

Antes de iniciar el tratamiento con deferasirox deberán realizarse las siguientes pruebas y determinaciones:

Prueba	Pre-tratamiento
Ferritina sérica	✓
CHH ^a	✓
Creatinina sérica	2 veces
Aclaramiento de creatinina y/o cistatina C plasmática	✓
Proteinuria	✓
Transaminasas séricas (ALT y AST)	✓
Bilirrubina	✓
Fosfatasa alcalina	✓
Pruebas auditivas	✓
Pruebas oftalmológicas	✓
Peso corporal, altura y desarrollo sexual (pacientes pediátricos)	✓

ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; CrCl, aclaramiento de la creatinina; CHH, concentración de hierro hepático; FS, ferritina sérica.

^aPara pacientes con talasemia no dependiente de transfusión (TNDT): medir la sobrecarga férrica con CHH. Para pacientes con TNDT, la CHH es el método preferido para determinar la sobrecarga férrica y se debería usar siempre que sea posible. Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes.

Dosificación de deferasirox para pacientes con sobrecarga férrica transfusional crónica

- + Dosis diaria inicial recomendada: 14 mg/kg peso corporal.
- + Dosis diarias iniciales alternativas: 7 mg/kg peso corporal, 21 mg/kg peso corporal.
- + No se recomiendan dosis >28 mg/kg/día. Considerar tratamiento alternativo si no se logra un control satisfactorio con esta dosis máxima.
- + Monitorice a sus pacientes regularmente.
- + Se recomienda control mensual de la ferritina sérica para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y para minimizar el riesgo de sobrequelación.

Dosis inicial y dosis ajustada de deferasirox en comprimidos recubiertos con película para pacientes con sobrecarga férrica transfusional

INICIO DEL TRATAMIENTO	AUMENTO DE DOSIS (si fuese necesario para alcanzar el objetivo ^{a,b})	REDUCCIÓN DE DOSIS (para evitar sobrequelación)	INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO UNA VEZ LOGRADO EL OBJETIVO
Dosis inicial recomendada: 14 mg/kg peso corporal al día 20 U (~100 ml/kg) PRBC o FS >1000 µg/l	Aumentar en incrementos de 3,5 a 7 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 28 mg/kg/día	Reducir la dosis en intervalos de 3,5 a 7 mg/kg/día cuando FS=500-1000 µg/l o estrechar la monitorización de la función renal, hepática y niveles de ferritina sérica	FS consistentemente <500 µg/l
Dosis inicial alternativa: 7 mg/kg peso corporal al día <7 ml/kg/mes de PRBCs (~ <2 unidades/mes para un adulto)		-	
Dosis inicial alternativa: 21 mg/kg peso corporal al día >14 ml/kg/mes de PRBCs (~ >4 unidades/mes para un adulto)		Reducir la dosis en intervalos de 3,5 a 7 mg/kg/día cuando la FS sea persistentemente <2500 µg/l y muestre una tendencia descendente con el tiempo o estrechar la monitorización de la función renal, hepática y niveles de ferritina sérica	
Pacientes bien controlados con deferoxamina Se puede considerar una dosis inicial de deferasirox en comprimidos recubiertos con película que sea numéricamente un tercio de la dosis de deferoxamina	Aumentar en incrementos de 3,5 a 7 mg/kg/día si la dosis es <14 mg/kg peso corporal al día y no se obtiene suficiente eficacia	Reducir la dosis en intervalos de 3,5 a 7 mg/kg/día cuando la FS sea persistentemente <2500 µg/l y muestre una tendencia descendente con el tiempo o estrechar la monitorización de la función renal, hepática y niveles de ferritina sérica	

PRBCs, glóbulos rojos empaquetados; FS, ferritina sérica; U, unidades.

^aAdemás, sólo se debe considerar un aumento de la dosis si los pacientes toleran bien el medicamento.

Pacientes pediátricos con sobrecarga férrica transfusional¹

- + Las recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con sobrecarga férrica transfusional son iguales que para los pacientes adultos. Se deben tener en cuenta los cambios de peso de los pacientes pediátricos con el tiempo al calcular la dosis.
- + Se recomienda controlar mensualmente la ferriti-

na sérica para evaluar la respuesta del paciente al tratamiento y para minimizar el riesgo de sobrequelación.

- + En niños con sobrecarga férrica transfusional de 2 a 5 años de edad, la exposición es inferior que en adultos. Por tanto, este grupo de edad puede necesitar dosis más altas que los adultos. Sin embargo, la dosis inicial debe ser la misma que en los adultos, seguida de ajustes individuales.

Dosificación de deferasirox para pacientes con talasemia no dependiente de transfusión (TNDT)

- + Dosis inicial recomendada: 7 mg/kg/día.
- + No se recomiendan dosis >14 mg/kg/día.
- + En los pacientes con TNDT, solo se recomienda un ciclo de tratamiento con deferasirox.

Dosis inicial de deferasirox en comprimidos recubiertos con película y dosis ajustada para pacientes con talasemia no dependiente de transfusión

INICIO DEL TRTAMIENTO	AUMENTO DE DOSIS (si fuese necesario para alcanzar el objetivo ^{a,b})	REDUCCIÓN DE DOSIS (para evitar sobrequelación)	INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO UNA VEZ LOGRADO EL OBJETIVO
7 mg/kg/día	Aumentar en incrementos de 3,5 a 7 mg/kg/día hasta una dosis máxima de 14 mg/kg/día	Reducir la dosis a 7 mg/kg/día o menos o estrechar la monitorización de la función renal, hepática y niveles de ferritina sérica	OBJETIVO: CHH <3 mg Fe/g ps o FS consistentemente <300 µg/l
CHH ≥5 mg Fe/g ps O FS consistentemente >800 µg/l	CHH ≥7 mg Fe/g ps O FS consistentemente >2000 µg/l	CHH <7 mg Fe/g ps O FS consistentemente ≤2000 µg/l	

CHH, concentración férrica hepático; FS, ferritina sérica; ps, peso seco.
^aLas dosis superiores a 14 mg/kg/día no se recomiendan para pacientes con TNDT. En pacientes en los que no se valoró la CHH y con FS ≤2000 µg/l, la dosis no debe superar los 7 mg/kg/día.

- + Monitorice a sus pacientes regularmente.
- + Retratamiento con deferasirox: no se puede recomendar el retratamiento con deferasirox, ya que no hay datos disponibles acerca del retratamiento de pacientes que acumulan hierro tras haber logrado un nivel satisfactorio de hierro en el organismo.

Pacientes pediátricos con TNDT

En pacientes pediátricos, la dosis no debe superar los 7 mg/kg/día. Se debe monitorizar la CHH cada 3 meses si la FS es ≤800 µg/l para evitar el exceso de quelación.

⚠ ATENCIÓN: los datos en niños con TNDT son muy limitados. El tratamiento con deferasirox se debe monitorizar cuidadosamente para detectar efectos adversos. Es necesario realizar una monitorización adecuada de la concentración hepática de hierro y de ferritina sérica en la población pediátrica. Se propone la administración de un solo ciclo de tratamiento con deferasirox para los pacientes con TNDT. Antes de la administración de deferasirox en niños con una fuerte sobrecarga férrica con TNDT, el médico debe saber que las consecuencias de la exposición a largo plazo de dichos pacientes se desconocen actualmente.

^bAdemás, sólo se debe considerar aumentar la dosis si el paciente tolera bien el medicamento.

Consideraciones para interrumpir el tratamiento con deferasirox

Parámetros analíticos/situaciones clínicas a valorar	Condiciones para interrumpir el tratamiento
Ferritina Sérica	Persiste <500 µg/l (en sobrecarga férrica transfusional) o <300 µg/l (en síndromes TNDT)
Creatinina sérica	Si permanece >33% sobre el valor basal y/o CrCl <LIN (90 ml/min).
Proteinuria	Anomalías persistentes: remitir al paciente al nefrólogo y considerar biopsia
Marcadores tubulares	Anomalías en niveles de marcadores tubulares y/o, si está indicado clínicamente, remitir al paciente al nefrólogo y considerar biopsia (o reducir la dosis)
Transaminasas séricas (ALT y AST)	Aumento persistente y progresivo de enzimas hepáticas
Acidosis metabólica	Desarrollo de acidosis metabólica
SSJ, NET u otras reacciones cutáneas graves (como síndrome de DRESS)	Si se sospecha una reacción: interrumpir inmediatamente y no volver a reiniciar
Reacciones de hipersensibilidad	Si se produce una reacción: interrumpir y tratar clínicamente. No reiniciar en pacientes que hayan experimentado reacciones de hipersensibilidad por riesgo de shock anafiláctico
Visión y audición	Alteraciones durante el tratamiento (considerar también reducir la dosis)
Citopenia inexplicable	Desarrollo de citopenia inexplicable

DRESS, Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos; LIN, límite inferior de la normalidad; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson; NET, necrolisis epidérmica crónica.

Recomendaciones de seguimiento antes y durante el tratamiento con deferasirox

Los resultados de las pruebas de creatinina sérica, CrCl, cistatina C plasmática, proteinuria, FS, transaminasas hepáticas, bilirrubina y fosfatasa alcalina deben registrarse y evaluarse periódicamente para observar la tendencia. Los resultados también deben anotarse en el historial médico del paciente, junto con los niveles pre-tratamiento de todas las pruebas.

	Antes del tratamiento	Primer mes después de iniciar deferasirox	Mensualmente	Cada 3 meses	Cada año
Ferritina Sérica	✓		✓		
CHH ^a	✓			(sólo para pacientes pediátricos, si FS es <800 µg/l)	
Creatinina sérica	✓ x 2	Semanal (También debe analizarse semanalmente durante el primer mes tras la modificación de dosis)	✓		
Aclaramiento de creatinina y/o cistatina C plasmática	✓	Semanal (También debe analizarse semanalmente durante el primer mes tras la modificación de dosis)	✓		
Proteinuria	✓		✓		
Transaminasas séricas, bilirrubina, fosfatasa alcalina	✓	Cada 2 semanas	✓		
Peso corporal, altura, desarrollo sexual (pacientes pediátricos)	✓				✓
Pruebas auditivas y oftalmológicas (Incluye examen fondo de ojo)	✓				✓

^aPara pacientes con talasemia no dependiente de transfusión (TNDT): medir la sobrecarga férrica con CHH. Para pacientes con TNDT, la CHH en el método preferido para determinar la sobrecarga férrica y se debería usar siempre que sea posible. Hay que tener cuidado durante el tratamiento de quelación para minimizar el riesgo de la sobrequelación en todos los pacientes.

Perfil de seguridad renal de deferasirox

Hallazgos procedentes de ensayos clínicos

Parámetros medidos en ensayos clínicos

En los ensayos clínicos con deferasirox, sólo se incluyeron pacientes con creatinina sérica dentro del rango normal para su edad y sexo. El valor inicial de creatinina sérica se calculó como la media de dos o tres valores pre-tratamiento de creatinina sérica. El coeficiente medio de variación intra-paciente de estas dos o tres medidas pre-tratamiento fue aproximadamente del 10%. Por eso se recomienda realizar la determinación de creatinina sérica por duplicado antes de iniciar el tratamiento con deferasirox. La creatinina sérica se monitorizó mensualmente durante el tratamiento y se realizaron ajustes de dosis cuando estuvo indicado por los incrementos de creatinina sérica tal y como se describe a continuación.

Resultados de los estudios básicos de un año

Durante los ensayos clínicos, se produjeron aumentos de creatinina sérica de >33% en más de 2 ocasiones consecutivas, a veces por encima del límite superior normal, aproximadamente en el 36% de los pacientes. Alrededor de dos tercios de los pacientes que presentaron aumentos de creatinina sérica consiguieron bajar del 33% sin necesidad de ajustar la dosis. En el tercio restante, el aumento de la creatini-

na sérica no siempre respondió a una reducción o interrupción de la dosis. En algunos casos, se observó solo una estabilización de los valores de la creatinina sérica tras la reducción de la dosis.

Seguimiento de creatinina sérica y CrCl

Se recomienda evaluar la creatinina sérica por duplicado antes de iniciar el tratamiento. **La creatinina sérica, el CrCl** (calculada con la fórmula de Cockcroft-Gault o la de Modificación de Dieta en la Enfermedad Renal en adultos y con la fórmula Schwartz en niños) y/o los niveles de cistatina C plasmática **se deben monitorizar antes del tratamiento, semanalmente durante el primer mes desde el inicio del tratamiento o de una modificación de la dosis, y después, mensualmente.**

Métodos para estimar el aclaramiento de creatinina

Para su referencia, aquí se ofrece un breve resumen de los métodos que pueden utilizarse para estimar el aclaramiento de creatinina en adultos y niños cuando se prescribe deferasirox.

Pacientes adultos:

Una vez haya seleccionado un método no deberá intercambiar las fórmulas.

+ Fórmula de Cockcroft-Gault

La fórmula de Cockcroft-Gault aplica las determinaciones de creatinina y el peso del paciente para predecir el aclaramiento de creatinina.

La fórmula determina el aclaramiento de creatinina en ml/min.

$$\text{Aclaramiento de creatinina} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}}{72^a \times \text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

^aEn mujeres, el aclaramiento de creatinina se multiplica por 0,85.

+ Ecuación Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)

La medicina general y la salud pública se encuentran a favor de la adopción de la ecuación CKD-EPI en América del Norte, Europa y Australia, y se utiliza como comparador para nuevas ecuaciones en otros lugares.

Índice de Filtración Glomerular (GFR)=

$141 \times \min(\text{Scr}/\kappa, 1)^\alpha \times \max((\text{Scr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Edad}} \times 1,018 [\text{si es mujer}] \times 1,159 [\text{si es de raza negra}], \text{donde:}$

- + Scr es creatinina sérica,
- + κ es 0,7 para mujeres y 0,9 para hombres,
- + α es 0,329 para mujeres y -0,411 para hombres,
- + min indica el mínimo de Scr/ κ o 1, y
- + max indica el máximo de Scr/ κ o 1.

Pacientes pediátricos:

+ Fórmula de Schwartz

$$\text{Aclaramiento de creatinina (ml/min)} = \frac{\text{constante}^b \times \text{estatura (cm)}}{\text{creatinina sérica (mg/dl)}}$$

^aSi la creatinina sérica se proporciona en mmol/l en lugar de mg/dl, la constante será 815 en vez de 72.

^bLa constante es 0,55 para niños y mujeres adolescentes, o 0,70 para varones adolescentes.

Perfil de seguridad renal de deferasirox (continuación)

Control renal y acciones

Reducir la dosis 7 mg/kg/día de deferasirox, en caso de que se incrementen los niveles de creatinina:

- + Adultos: >33% por encima del valor inicial CrCl <DLN (90 ml/min) en dos visitas consecutivas.
- + Niños: tanto CrCl por encima del LSN según la edad o bien que caiga <DLN (<90 ml/min) en dos visitas consecutivas.

Interrumpir el tratamiento tras reducir la dosis si:

- + La creatinina sérica sigue >33% del valor inicial y/o
- + CrCl < DLN (<90 ml/min)

Si está indicado clínicamente, controlar la función tubular renal (p. ej. proteinuria, glucosuria en pacientes sin diabetes y con bajos niveles de potasio, fosfato, magnesio o urato en suero, fosfaturia, aminoaciduria)

CrCl: aclaramiento de la creatinina; DLN: por debajo del límite normal; LSN: límite superior normal.

+ Si hubiese alteraciones, considerar reducir la dosis o interrumpir

+ La tubulopatía renal se ha notificado principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con deferasirox

Remitir al paciente al nefrólogo y considerar biopsia renal

+ Cuando la creatinina sérica esté significativamente elevada y se haya detectado otra alteración (p.ej. proteinuria, signos del síndrome de Falconi) a pesar de la reducción de dosis o la interrupción del tratamiento

Pacientes con trastornos renales previos o que reciban medicamentos que deprimen la función renal tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones. En pacientes que presenten diarrea o vómitos se debe prestar especial atención en mantener una hidratación adecuada.

Perfil de seguridad hepática de deferasirox

Evaluación de la función hepática

Se han observado aumentos de los parámetros en las pruebas de evaluación de función hepática en pacientes tratados con deferasirox.

Después de su comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, a veces con desenlace mortal, en pacientes tratados con deferasirox.

La mayoría de los casos de insuficiencia hepática han tenido lugar en pacientes que presentaban patologías significativas de un modo subyacente (por ejemplo cirrosis hepática). Sin embargo, no se puede excluir que deferasirox haya contribuido o agravado la situación previa del paciente.

Se aconseja monitorizar la **función hepática** antes de prescribir el medicamento y luego mensualmente, o con mayor frecuencia, si estuviese clínicamente indicado.

Interrumpa el tratamiento si se detecta un aumento persistente y progresivo del nivel de enzimas hepáticas.

Recomendaciones para la insuficiencia hepática

Deferasirox no está recomendado en pacientes con enfermedad hepática severa preexistente (Clase C en la escala de Child-Pugh).

En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B en la escala de Child-Pugh):

- + La dosis debería reducirse considerablemente, seguida de un aumento progresivo hasta un límite del 50%. Deferasirox debe administrarse con prudencia en dichos pacientes

- + Se recomienda monitorizar la función hepática de todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y después, mensualmente

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaram.es>

1802055664