

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Desferin 500 mg polvo para solución inyectable o perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 500 mg de monometanosulfonato del ácido N-[5-(3-[(5-aminopentil)-hidroxicarbamoil]-propionamido)-pentil]-3- ([5-(N-hidroxiacetamido)-pentil]-carbamoil)-propionohidroxámico (=metanosulfonato de deferoxamina).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para inyección o perfusión. El color del polvo es blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Terapéuticas

Tratamiento de la sobrecarga crónica por hierro, p. ej.:

- hemosiderosis por transfusión, particularmente 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 simultáneos (p. ej. anemia grave, cardiopatía, hipoproteinemia).

Sobrecarga por hierro asociada con porfiria cutánea tardía en pacientes que no toleran flebotomía

Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro.

Tratamiento de la sobrecarga crónica por aluminio en enfermos con insuficiencia renal de carácter terminal (sometidos a diálisis continua) con:

- osteopatía dependiente del aluminio,
- encefalopatía por diálisis o
- anemia dependiente del aluminio.

Diagnósticas

Diagnóstico de sobrecarga por hierro o aluminio.

4.2. Posología y forma de administración

TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA CRÓNICA POR HIERRO

Posología

La finalidad principal de la terapéutica quelante del hierro en pacientes bien controlados estriba en mantener un equilibrio adecuado del hierro y prevenir la hemosiderosis. Sin embargo, en pacientes con sobrecarga de hierro es deseable alcanzar un equilibrio negativo del hierro a fin de reducir los depósitos excesivos y prevenir sus efectos tóxicos.

La efectividad del tratamiento depende de una producción adecuada de orina para asegurar que el complejo de hierro ferrioxamina se excreta del organismo. Si aparece oliguria o anuria, podría ser necesario realizar diálisis peritoneal, hemodiálisis o hemofiltración.

La dosificación y el modo de administración puede determinarse individualmente y adaptarse durante el curso del tratamiento en función de la severidad de la carga de hierro que sufre el paciente. Se empleará la dosis mínima efectiva.

El tratamiento con Desferin se debe iniciar después de las primeras 10 a 20 transfusiones de sangre o cuando el nivel de ferritina sérica haya alcanzado los 1.000 ng/ml.

Para evaluar la respuesta al tratamiento quelante, al principio, se controlará a diario la excreción de hierro en la orina en 24 h y se averiguará la respuesta a dosis crecientes de Desferin. Una vez establecida la dosis apropiada, se determinarán las tasas de excreción urinaria de hierro a intervalos de pocas semanas. Por otra parte, se podría ajustar la dosis media diaria en función de la cantidad de ferritina para mantener el índice terapéutico por debajo de 0,025 (es decir, dosis diaria media (mg/kg) de Desferin dividido por el nivel de ferritina sérica (microgramo/L) que deberá ser inferior a 0,025. El índice terapéutico es una herramienta muy valiosa que protege al paciente de una quelación excesiva, pero no sustituye a la monitorización clínica.

La dosis diaria media de Desferin oscila normalmente entre 20 y 60 mg/kg.

En general, los pacientes con un nivel de ferritina sérica de menos de 2000 ng/ml requieren unos 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 un nivel de ferritina sérica más elevado podrían requerir hasta 55 mg/kg/día. Es desaconsejable exceder regularmente la dosis diaria media de 50 mg/kg/día excepto cuando se requiere una muy intensa quelación en pacientes que han completado el crecimiento. Si los niveles de ferritina disminuyen por debajo de 1000 ng/ml, el riesgo de toxicidad por Desferin aumenta; es importante controlar especialmente con precaución a estos pacientes y quizás considerar la reducción de la dosis semanal total.

Población pediátrica

Si se empieza la quelación antes de los 3 años de edad, se debe controlar detenidamente el crecimiento y la dosis diaria media no debe exceder los 40 mg/kg. Un retraso en el crecimiento podría ser consecuencia de una sobrecarga por hierro o de dosis excesivas de Desferin.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios clínicos de Desferin no incluyen un número de pacientes suficiente de más de 65 años como para determinar si responden de manera diferente, en comparación con pacientes más jóvenes. En general, la determinación de la dosis en pacientes de edad avanzada ha realizarse con precaución, comenzando normalmente por el rango inferior, teniendo en cuenta la mayor probabilidad de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, de enfermedades concomitantes y de otros tratamientos farmacológicos (ver sección 4.4 y 4.8).

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Forma de administración

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Sea cual fuere la vía de administración elegida, la dosis individual de mantenimiento seleccionada dependerá de la tasa de excreción de hierro que presente el paciente.

Perfusión cutánea

La administración de una perfusión subcutánea lenta mediante una bomba portátil, ligera durante un período de 8 a 12 horas se considera efectiva y especialmente conveniente para pacientes ambulatorios, pero puede también administrarse durante un período de 24 horas. Desferin debería usarse con la bomba de 5 a 7 veces por semana. Desferin no ha sido formulado para una inyección en bolo.

Las dosis especificadas son la media de las dosis diarias. Debido a que muchos pacientes utilizan el medicamento menos de 7 días a la semana, la dosis real por perfusión difiere normalmente de la media de

la dosis diaria; p.ej. si se requiere una media de dosis diaria de 40 mg/kg/día y el paciente lleva la bomba 5 noches a la semana, cada perfusión debería contener 56 mg/kg.

Perfusión intravenosa durante transfusión de sangre

La disponibilidad de una vía intravenosa durante la transfusión de sangre hace posible administrar una perfusión intravenosa sin molestias adicionales para el paciente. Esto resulta particularmente útil para los pacientes que presentan un cumplimiento deficiente de las perfusiones subcutáneas o no toleran la perfusión cutánea. La solución de Desferin no debe ponerse directamente en la bolsa de sangre, pero podría añadirse a la vía por medio de un conector en “Y” situado cerca del sitio de inyección venoso. La bomba del paciente debe utilizarse como de costumbre para administrar Desferin. Debido a la limitación de la cantidad de medicamento que puede administrarse por perfusión intravenosa durante la transfusión de sangre, el beneficio clínico de este modo de administración es limitado. Se debe advertir a los pacientes y enfermeras de no acelerar la perfusión, ya que un bolo intravenoso de Deferin podría conducir a un colapso circulatorio (ver sección 4.4.).

Perfusión intravenosa continua

Se pueden utilizar sistemas venosos implantados cuando se lleva a cabo una quelación intensiva. La perfusión intravenosa continua está indicada en pacientes en los que no es factible una perfusión subcutánea y en los que sufren de problemas cardíacos derivados de la sobrecarga por hierro. Se procederá con precaución cuando se lave la vía para evitar una perfusión de Desferin residual repentina, ya que éste podría estar presente en el espacio muerto de la vía, y esto podría conllevar un colapso circulatorio (ver sección 4.4.).

Administración intramuscular

Puesto que las perfusiones subcutáneas son más eficaces, las inyecciones intramusculares sólo se aplican cuando las perfusiones subcutáneas no son viables.

Uso concomitante de vitamina C

Los pacientes con sobrecarga por hierro suelen desarrollar déficit de vitamina C, debido probablemente a la oxidación que provoca el hierro. Como coadyuvante del tratamiento quelante, la vitamina C puede darse en dosis de hasta 200 mg diarios en varias tomas, comenzando después del mes inicial de tratamiento regular con Desferin (ver sección 4.4.). La vitamina C aumenta la disponibilidad de hierro para quelación. En general, bastan 50 mg para los niños de menos de 10 años de edad y 100 mg para los niños de más edad. Dosis más altas de vitamina C no producen ningún aumento adicional en la excreción de complejo de hierro.

TRATAMIENTO PARA LA INTOXICACIÓN AGUDA POR HIERRO

Desferin es un complemento de las medidas convencionales empleadas habitualmente para combatir la intoxicación aguda por hierro.

El tratamiento con Desferin está indicado en cualquiera de las siguientes situaciones:

- todos los pacientes sintomáticos que muestren más que síntomas leves transitorios (p.ej., más de un episodio de emesis o más de una deposición blanda),
- pacientes con evidencia de letargo, dolor abdominal importante, hipovolemia, o acidosis,
- pacientes con radiografía abdominal con resultados positivos mostrando múltiples opacidades radiográficas (la gran mayoría de estos pacientes van a evolucionar a un cuadro sintomático de intoxicación por hierro),
- cualquier paciente sintomático que tenga un nivel de hierro en sangre superior a de 300 a 350 microgramo/dL sin tener en cuenta la capacidad de unión del hierro total (TIBC). Se ha propuesto considerar también un acercamiento conservador sin tratamiento con Desferin como tratamiento o prueba, cuando los niveles de hierro en sangre estén entre 300 y 500 microgramo/dL en pacientes asintomáticos, así como en esos pacientes con emesis no sangrientas autolimitadas o diarrea sin otros síntomas.

La administración intravenosa continua de Desferin es la vía de elección y la velocidad de perfusión recomendada es de 15 mg/kg por hora y debe reducirse tan pronto como lo permita la situación, normalmente tras 4-6 horas, de modo que la dosis intravenosa no sobrepase los 80 mg/kg recomendados en 24 horas.

Se cree que los siguientes argumentos representan los requisitos necesarios para suspender el tratamiento con Desferin. La terapia de quelación debe continuarse hasta que se satisfagan todos los requisitos:

- el paciente debe estar libre de signos y síntomas de intoxicación sistémica por hierro (p.ej., sin acidosis, sin empeoramiento de la hepatotoxicidad),
- idealmente, un nivel de hierro en sangre corregido debe ser normal o bajo (cuando el nivel de hierro disminuye por debajo de 100 microgramo/dL). Puesto que los laboratorios no pueden medir la concentración de hierro en sangre con precisión en presencia de Desferin, se acepta discontinuar el tratamiento con Desferin cuando se cumplan todos los otros requisitos si el nivel de hierro en sangre no es elevado,
- en pacientes que inicialmente mostraron múltiples opacidades radiográficas se debe repetir las pruebas radiográficas abdominales para asegurar que han desaparecido antes de que se suspenda el tratamiento con Desferin debido a que sirven con un marcador para la absorción continuada de hierro,
- si el paciente en tratamiento con Desferin inicialmente muestra orina de color vino rosado, parece razonable que el color de la orina volverá a su aspecto normal antes de interrumpir el tratamiento con Desferin (la ausencia de orina de color vino rosado no es suficiente, por sí sola, para indicar la interrupción del tratamiento con Desferin).

TRATAMIENTO DE LA SOBRECARGA CRÓNICA POR ALUMINIO EN ENFERMOS CON INSUFICIENCIA RENAL DE CARÁCTER TERMINAL

Los complejos de hierro y aluminio con Desferin son dializables. Su eliminación puede aumentarse mediante diálisis en los pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con evidencia de síntomas o de disfunción de órganos debido a la sobrecarga por aluminio deben recibir tratamiento con Desferin. El tratamiento con Desferin debe considerarse, incluso en pacientes asintomáticos, si los niveles de aluminio en sangre se mantienen por encima de 60 ng/ml constantemente y se asocian con un test de Desferin mediante perfusión positivo (véase abajo), particularmente si los hallazgos mediante biopsia ósea presentan evidencia de enfermedad ósea relacionada con el aluminio.

Desferin se administrará con una dosis única semanal de 5 mg/kg (ver sección 6.6.).

Para pacientes con un valor sérico de aluminio hasta 300 ng/ml en el test post-DFO Desferin debe ser administrado mediante una perfusión lenta i.v. durante los 60 últimos minutos de una sesión de diálisis. Para pacientes con un valor sérico de aluminio superior a 300 ng/ml Desferin debe administrarse mediante perfusión lenta i.v. 5 horas antes de la sesión de diálisis. Tras completar los 3 primeros meses del tratamiento con Desferin, seguidos de un período de 4 semanas sin terapéutica, se efectuará un test de Desferin mediante perfusión. Si 2 tests sucesivos de perfusión de Desferin realizados con un mes de intervalo revelan niveles séricos de aluminio inferiores a 50 ng/ml por encima de la línea basal, no se recomienda seguir el tratamiento con Desferin.

En los sujetos sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (DPAC) o a diálisis cíclica peritoneal continua (DPCC) puede darse Desferin una vez a la semana a una dosis de 5 mg/kg antes del recambio final del día. Para estos pacientes se recomienda utilizar la vía intraperitoneal. Sin embargo, Desferin también puede ser administrado por vía i.m., por perfusión lenta i.v. o s.c.

Test de Desferin

Este test se basa en el principio de que en los sujetos normales, Desferin no incrementa la excreción de hierro y aluminio por encima de un cierto límite.

1. Test de Desferin para determinar la sobrecarga por hierro en pacientes con función renal normal

Se inyectan 500 mg de Desferin por vía intramuscular. Se recoge luego la orina excretada durante 6 horas y se determina su contenido de hierro. Si se elimina de 1 a 1,5 mg (18 a 27 micromol) de hierro con la orina en el plazo de 6 horas, existe la sospecha de una acumulación patológica de hierro; los valores superiores a 1,5 mg (27 micromol) son considerados patológicos. Este test sólo dará resultados fiables cuando la función renal sea normal.

2. Test de Desferin mediante perfusión para determinar la sobrecarga por aluminio en pacientes con insuficiencia renal terminal

Se recomienda un test de Desferin mediante perfusión para pacientes con un nivel de aluminio sérico que supere 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.

Durante los 60 últimos minutos de la sesión de hemodiálisis se administra una dosis de 5 mg/kg como perfusión intravenosa lenta.

Al comienzo de la siguiente sesión de hemodiálisis (es decir 44 horas después de la perfusión de Desferin que se acaba de mencionar) se toma una segunda muestra de sangre para determinar nuevamente el nivel sérico de aluminio.

El test de Desferin se considera positivo si se produce un incremento del aluminio sérico que excede los 150 ng/ml por encima del nivel basal. Sin embargo, un test negativo no excluye absolutamente el diagnóstico de sobrecarga por aluminio.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida al principio activo, excepto cuando una desensibilización satisfactoria haga posible el tratamiento.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Perfusión intravenosa

Una perfusión intravenosa rápida puede llevar a la aparición de hipotensión y shock (p.ej., ruborización, taquicardia, colapso circulatorio y urticaria) por tanto desferin solo debe administrarse por vía intramuscular o por vía subcutánea lenta o por perfusión intravenosa lenta.

Alteraciones en la visión y en el oído

Altas dosis de Desferin, especialmente en pacientes con niveles bajos de ferritina en sangre pueden llevar a alteraciones en la visión y el oído (ver sección 4.8.). El riesgo de reacciones adversas se reduce cuando se utilizan tratamientos con dosis bajas. Si ocurren alteraciones visuales o auditivas, se discontinuará el tratamiento con Desferin inmediatamente. Los cambios inducidos por Desferin son normalmente reversibles si se detectan pronto. Se podrá reanudar el tratamiento con Desferin a dosis bajas, con un control estrecho de la función audiovisual.

Se recomienda realizar pruebas especiales oftalmológicas y auditivas antes del inicio del tratamiento con Desferin y a partir de entonces, a intervalos regulares (cada 3 meses) particularmente si los niveles de ferritina son bajos. Si se mantiene el cociente de la dosis media diaria (mg/kg) de Desferin y la ferritina sérica (microgramo/L) por debajo de 0,025 el riesgo de anomalías audiométricas puede reducirse en pacientes talasémicos.

Disfunción renal

Aproximadamente la mitad de los complejos con metal se excretan por los riñones en pacientes con sobrecarga por hierro con función renal normal. En consecuencia, se recomienda precaución a los pacientes con insuficiencia renal severa. Los complejos con hierro y aluminio de deferoxamina son dializables; en pacientes con insuficiencia renal la eliminación se verá aumentada por diálisis. Pacientes con insuficiencia

renal que están recibiendo diálisis de mantenimiento y tienen niveles de ferritina bajos pueden ser particularmente propensos a reacciones adversas, como síntomas visuales que han sido detectados tras dosis únicas de Desferin.

Se han notificado casos aislados de fallo renal (ver sección 4.8.). Se debe considerar monitorizar a los pacientes para observar cambios en la función renal (por ejemplo, aumentos en la creatinina sérica).

Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Se ha descrito el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con intoxicación aguda por hierro tratados con dosis intravenosas excesivamente altas de Desferin, y también en pacientes talasémicos. Por lo tanto, no debe excederse la dosis diaria recomendada.

Infecciones

Se ha descrito en pacientes con sobrecarga de hierro, que Desferin aumenta la susceptibilidad a las infecciones, p.ej con *Yersinia enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*. Si un paciente con tratamiento con Desferin presenta fiebre acompañada con enteritis aguda/enterocolitis, dolor abdominal difuso, o faringitis, deberá interrumpirse el tratamiento temporalmente, efectuar las pruebas bacteriológicas, y se deberá empezar inmediatamente con un tratamiento antibiótico adecuado. Una vez se haya curado la infección, podrá reanudarse el tratamiento con Desferin.

En pacientes que reciben Desferin por una sobrecarga de hierro o de aluminio se han detectado casos raros de mucormicosis, algunos con desenlace fatal. Si cualquiera de los signos o síntomas sospechados ocurren, se interrumpirá el tratamiento con Desferin, se realizarán pruebas microbiológicas y se instaurará el tratamiento apropiado. Puede darse también mucormicosis en pacientes que no estén en tratamiento con Desferin, ya que otros factores (como diálisis, diabetes mellitus, alteración del balance ácido-básico, afecciones hematológicas, fármacos inmunosupresores, o un sistema inmune comprometido) pueden jugar un papel en el desarrollo de esta infección.

Decoloración de la orina

La excreción del complejo puede causar una coloración de la orina pardo-rojiza.

Población pediátrica: retraso del crecimiento

Los pacientes con niveles bajos de ferritina en sangre con altas dosis de Desferin, o pacientes jóvenes (< 3 años al inicio del tratamiento) se han relacionado con retraso en el crecimiento (ver sección 4.2.). El retraso del crecimiento que se asocia con dosis excesivas de Desferin debe distinguirse del retraso del crecimiento debido a una sobrecarga por hierro. El retraso del crecimiento debido al uso de Desferin es raro si se mantienen las dosis por debajo de 40 mg/kg; si el retraso del crecimiento se ha asociado con dosis por encima de este valor, entonces la reducción de la dosis podría conllevar una recuperación en la velocidad de crecimiento, sin embargo, no se alcanzará la altura prevista para adultos.

A los pacientes pediátricos que reciben Desferin se les debe controlar el peso corporal y el crecimiento longitudinal cada tres meses (ver sección 4.4.).

Trastornos en la función cardiaca con altas dosis de vitamina C.

En pacientes con sobrecarga por hierro crónica grave, se han descrito trastornos en la función cardiaca tras el tratamiento concomitante con Desferin y altas dosis de vitamina C (más de 500 mg al día). La disfunción cardiaca fue reversible cuando se suprimió la vitamina C. Se seguirán las siguientes precauciones cuando se utilice concomitantemente Desferin y vitamina C:

- Suplementos de Vitamina C no deben darse a pacientes con insuficiencia cardiaca.
- El tratamiento con vitamina C se empezará sólo tras un mes inicial de tratamiento regular con Desferin.
- Administrar vitamina C sólo si el paciente recibe Desferin regularmente, idealmente justo después de colocar la bomba.
- No sobrepasar la dosis diaria de 200 mg de vitamina C, administrada en dosis repartidas.

- Controlar la función cardíaca es recomendable durante la terapia combinada.

Pacientes tratados por sobrecarga de aluminio

En pacientes con encefalopatía debido al aluminio, altas dosis de Desferin podrían exacerbar la disfunción neurológica (convulsión), probablemente debido a un aumento agudo en el aluminio circulante (ver sección 4.8.). Desferin puede precipitar el inicio de demencia de diálisis. Se ha descrito que el pretratamiento con clonazepam previene este deterioro neurológico. Por lo tanto, el tratamiento de la sobrecarga por aluminio puede resultar en una hipocalcemia y un agravamiento de hiperparatiroidismo.

Instrucciones de uso y manipulación

Desferin no debe administrarse a dosis más altas que las recomendadas. El fármaco no se administrará a concentraciones superiores a 95 mg/ml cuando se da subcutáneamente ya que esto aumenta el riesgo de reacciones locales por la vía subcutánea (ver sección 6.6.). Cuando el uso intramuscular es la única opción, puede ser necesario el uso de concentraciones más altas para facilitar la inyección (ver sección 6.2.).

A la concentración recomendada de 95 mg/ml, la solución reconstituida es nítida e incolora a ligeramente amarillenta. Sólo deben utilizarse las soluciones nítidas. Deben descartarse las soluciones opacas y turbias. Se debe actuar con precaución con la técnica de inyección.

Para percusión subcutánea, la aguja no debe insertarse muy cerca de la dermis.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El tratamiento concomitante de Desferin y proclorperazina, un derivado de la fenotiazina, puede llevar a una alteración temporal de la consciencia.

Se han detectado trastornos en la función cardíaca en pacientes con enfermedad crónica aguda por acumulo de hierro sometidos a tratamiento combinado con Desferin y altas dosis de vitamina C (más de 500 mg al día), (ver sección 4.4.); se ha demostrado que estos trastornos son reversibles cuando se suprime la vitamina C.

Los resultados de las imágenes con Galio-67 pueden ser distorsionados por la rápida excreción urinaria de Desferin unido a Galio-67. Se recomienda suprimir el tratamiento con Desferin durante 48 horas antes de la escintigrafía.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

En cada caso se debe valorar los beneficios de la madre frente a los riesgos del niño.

Embarazo

Existen datos limitados del uso de deferoxamina en mujeres embarazadas. Estudios en animales (conejos) mostraron toxicidad en la reproducción/teratogenicidad (ver sección 5.3.). Se desconoce su efecto en el feto/madre.

Deferoxamina solo debería utilizarse en el embarazo cuando los beneficios esperados superen el riesgo potencial al feto.

Lactancia

No se conoce si deferoxamina pasa a leche materna.

Dado que muchos medicamentos se excretan por leche materna y debido a las reacciones adversas graves en recién nacidos y bebés, se debería decidir si abstenerse de la lactancia o del medicamento, teniendo en cuenta la necesidad de administración del medicamento a la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Los pacientes que experimenten mareos u otras alteraciones nerviosas centrales, o trastornos de la visión u oído deberán abstenerse de conducir vehículos o utilizar maquinaria (ver sección 4.8.).

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican a continuación, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo casos aislados y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Algunos de los signos y síntomas declarados como reacciones adversas pueden ser manifestaciones de la enfermedad subyacente (sobrecarga por hierro y/o aluminio).

Infecciones e infestaciones	
Raras:	Mucormicosis (ver sección 4.4.).
Muy raras:	Gastroenteritis por Yersinia (ver sección 4.4.).
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy raras:	Trastornos de la sangre (incluyendo trombocitopenia, leucopenia).
Trastornos del sistema inmunológico	
Muy raras:	Shock anafiláctico, reacción anafiláctica, angioedema.
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Muy raras:	Trastornos neurológicos, incluyendo vértigo, precipitación o exacerbación de encefalopatía de diálisis relacionada con aluminio, neuropatía, parestesia (ver sección 4.4.) y convulsiones (ver a continuación, en Observaciones especiales)
Trastornos oculares	
Raras:	Pérdida de visión, escotoma, degeneración de la retina, neuritis óptica, cataratas, agudeza visual disminuida, visión borrosa, ceguera nocturna, defectos del campo visual, cromatopsia (alteración de la visión en color), oscurecimientos de la cornea (ver sección 4.4. y Observaciones especiales más abajo).
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes:	Hipoacusia neurosensorial y tinitus (ver sección 4.4. y Observaciones especiales más abajo).
Trastornos vasculares	
Raras:	Hipotensión, taquicardia y shock, si no se siguen las precauciones para la administración (ver sección 4.2. y 4.4.).
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Asma.
Muy raras:	Dificultad respiratoria aguda, infiltrados pulmonares (ver sección 4.4.).
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Náuseas.
Poco frecuentes:	Vómitos, dolor abdominal.
Muy raras:	Diarrea
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Urticaria
Muy raras:	Rash generalizado
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia

Frecuentes:	Retraso del crecimiento y trastornos en los huesos (p.ej. displasia metafisial) en dosis altas y niños pequeños (ver sección 4.4. y Observaciones especiales más abajo).
Muy raras:	Espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Muy raros:	Fallo renal agudo, trastorno en los túbulos renales, aumento de la creatinina en sangre (ver sección 4.4. y 4.9.).
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	En el lugar de la inyección, dolor, hinchazón, infiltración, eritema, prurito, escara/costra (ver Observaciones especiales más abajo)
Frecuentes:	Pirexia.
Poco frecuentes:	En el lugar de la inyección que incluye vesículas, edema, quemazón (ver Observaciones especiales más abajo).

Observaciones especiales

Hipoacusia neurosensorial y tinnitus son poco frecuentes si la dosis se mantiene dentro de los rangos recomendados y si se reducen las dosis cuando los niveles de ferritina disminuyen (cociente entre la dosis diaria media de Desferin y el nivel sérico de ferritina debe ser inferior a 0,025).

Los diversos trastornos oculares son raros, excepto si se administran altas dosis (ver sección 4.4.).

En el lugar de la inyección, dolor, hinchazón, infiltración, eritema, prurito, y escara/costra son muy frecuentes, mientras que vesículas, edema local y quemaduras son reacciones poco frecuentes. Las reacciones locales pueden estar acompañadas por reacciones sistémicas como artralgia/mialgia (muy frecuentes), cefalea (frecuente), urticaria (frecuente), náuseas (frecuente), pirexia (frecuente), vómitos (poco frecuentes), dolor abdominal (poco frecuente) o asma (poco frecuente).

La excreción del complejo de hierro puede causar una coloración de la orina pardo-rojiza.

Las convulsiones han sido principalmente notificadas en pacientes dializados con sobrecarga de aluminio (ver sección 4.4.).

Se han notificado casos raros de aumento de las transaminasas en pacientes tratados con Desferin. No obstante la causalidad con el medicamento no ha sido establecida.

El tratamiento de quelación con Desferin para la sobrecarga por aluminio puede resultar en una hipocalcemia y un agravamiento de hiperparatiroidismo.

Retraso del crecimiento y trastornos en los huesos (p.ej. displasia metafisial) son frecuentes en pacientes con quelación a los que se les administra dosis superiores a 60 mg/kg, especialmente aquellos que empiezan la quelación de hierro durante los tres primeros años de vida. Si se mantienen las dosis en 40 mg/kg o por debajo, se reduce el riesgo considerablemente.

Población pediátrica

4.9. Sobredosis

Signos y síntomas

La administración inadvertida de una sobredosis o la administración inadvertida de un bolo intravenoso/perfusión intravenosa rápida puede estar asociada con hipotensión, taquicardia y trastornos gastrointestinales, se han descrito también pérdida de visión transitoria, afasia, agitación, cefalea, náuseas, bradicardia, así como fallo agudo renal (ver sección 4.8.).

Se ha descrito el síndrome de distres respiratorio agudo en pacientes en tratamiento con dosis intravenosas excesivamente altas de Desferin en pacientes con intoxicación aguda de hierro y también, en pacientes talasémicos (ver sección 4.4.).

Tratamiento

No hay un antídoto específico. Se deberá suspender el tratamiento con Desferin y se tomarán las medidas sintomáticas apropiadas.

Desferin es dializable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacológico

Agente quelante (código ATC : V03AC01).

Mecanismo de acción

Deferoxamina (DFO) forma complejos predominantemente con hierro férrico y con los iones trivalentes de aluminio: las constantes de formación del complejo son 10^{31} y 10^{25} , respectivamente. La afinidad de DFO por los iones divalentes como Fe^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ca^{2+} es substancialmente más baja (constantes de formación del complejo 10^{14} o inferiores). La quelación ocurre con una base molar de 1:1, así que, 1 g de DFO puede unirse teóricamente a 85 mg de hierro férrico o 41 mg de Al^{3+} .

Debido a sus propiedades quelantes, DFO es capaz de captar hierro libre, o en plasma o bien en células formando así el complejo feroxamina (FO). La excreción urinaria de FO es predominantemente un reflejo del hierro derivado de la renovación del plasma, mientras que el hierro fecal refleja principalmente la quelación intrahepática del hierro. Se puede quelar el hierro de la ferritina y de la hemosiderina pero es relativamente lento a concentraciones clínicamente relevantes de DFO. DFO, sin embargo, no obtiene hierro de la transferrina o de la hemoglobina o de otras sustancias que contienen el grupo hemo.

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

Debido a que ambos complejos, FO y AIO, son excretados completamente, DFO promueve la excreción del hierro y del aluminio en orina y heces y así se reducen los depósitos de hierro patológicos en los órganos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

DFO se absorbe rápidamente tras la inyección de un bolo intramuscular o tras una perfusión subcutánea lenta, pero se absorbe pobremente en un tracto gastrointestinal con una mucosa intacta. La biodisponibilidad es menos del 2% tras la administración oral de 1 g DFO.

Durante la diálisis peritoneal se absorbe DFO si se administra en el fluido de diálisis.

Distribución

Se determinaron concentraciones pico en plasma de 15,5 micromol/L (8,7 µg/ml) en voluntarios sanos 30 minutos después de la inyección intramuscular de 10 mg/kg DFO. Una hora después de la inyección la concentración pico de FO fue de 3,7 micromol/L (2,3 µmicrogramo/l).

Tras la perfusión intravenosa de 2 g (sobre 29 mg/kg) de DFO a voluntarios sanos durante 2 horas se alcanzaron concentraciones medias del estado estacionario de DFO de 30,5 micromol/L; la distribución de DFO es muy rápida con un tiempo de vida media de distribución de 0,4 horas.

Menos del 10 % de DFO está unido a proteínas séricas *in vitro*.

Metabolismo o Biotransformación

Se aislaron e identificaron 4 metabolitos de DFO de la orina de pacientes con sobrecarga por hierro. Las siguientes reacciones de biotransformación ocurrieron con DFO: transaminación y oxidación dando un metabolito ácido, beta-oxidación también dando un metabolito ácido, decarboxilación y N-hidroxilación dando metabolitos neutros.

Eliminación

DFO y FO tienen una eliminación bifásica tras la inyección intramuscular en voluntarios sanos; para DFO el tiempo aparente de vida media de distribución es 1 hora, y para FO 2,4 horas. El tiempo aparente de vida media terminal es de 6 horas para ambos. Dentro de las seis horas tras la inyección, 22 % de la dosis aparece en la orina como DFO y 1 % como FO.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Características en pacientes

En **pacientes con hemocromatosis** se midieron niveles pico en plasma de 7,0 micromol/L (3,9 microg/ml) para DFO, y 15,7 micromol/L (9,6 microgramo/ml) para FO, 1 hora tras la inyección intramuscular de 10 mg/kg DFO. Estos pacientes eliminaron DFO y FO con un tiempo de vida media de 5,6 y 4,6 horas, respectivamente. Seis horas tras la inyección se había excretado 17 % de la dosis por la orina como DFO y un 12 % como FO.

En **pacientes con talasemia**, una perfusión intravenosa continua de 50 mg/kg/24 h de DFO resultó en niveles de estado estacionario en plasma de DFO de 7,4 micromol/L (4,1 microgramo/ml). La eliminación de DFO del plasma fue bifásica con una vida media de distribución de 0,28 horas y una vida media aparente de 3,0 horas. El aclaramiento total de plasma fue de 0,5 L/h/kg y el volumen de distribución en el estado estacionario fue estimado en 1,35 L/kg. La exposición al principal metabolito unido al hierro fue sobre 54% del de DFO en términos de AUC. La semivida aparente de eliminación monoexponencial del metabolito fue de 1,3 horas.

La concentración plasmática al final de la perfusión en **pacientes dializados por insuficiencia renal** que recibieron 40 mg/kg DFO por perfusión i.v. en 1 hora, fue de 152 micromol/L (85,2 microg/ml) cuando la infusión se dio entre sesiones de diálisis. Concentraciones plasmáticas de DFO se encontraban entre 13 % y 27 % más bajas cuando la perfusión se administraba durante diálisis. Concentraciones de FO fueron en todos los casos aproximadamente 7,0 micromol/L (4,3 microgramo/ml); y para AIO 2-3 micromol/L (1,2-1,8 microgramo/ml). Tras suspender la perfusión, la concentración plasmática de DFO disminuyó rápidamente con una vida media de 20 minutos. Se eliminó una fracción más pequeña que la dosis con una vida media de 14 horas. Las concentraciones plasmáticas de AIO continuaron aumentando tras más de 48 horas después de la perfusión y alcanzaron valores de aproximadamente 7 micromol/L (4 microg/ml). Siguiendo con la diálisis la concentración plasmática de AIO disminuyó hasta 2,2 micromol/L (1,3 microg/ml).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

La administración subcutánea de altas dosis de DFO a ratas, perros y gatos causó oscurecimiento del cristalino con formación de cataratas.

DFO no mostró evidencia de efectos genotóxicos/mutagénicos en ensayos *in vitro* (test de Ames). Tampoco mostró evidencia de efectos citotóxicos en estudios *in vivo* (micronúcleo test en ratas). Tras la administración subcutánea de altas dosis de DFO a ratas, perros y gatos durante varias semanas no hubo evidencia de citotoxicidad en el lugar de la inyección.

No se han realizado estudios a largo plazo de carcinogénesis.

DFO no fue teratogénico en ratas ni en ratones. Se encontraron algunas malformaciones en el esqueleto axial de fetos de conejos, que habían estado expuestos en el útero a dosis tóxicas maternas. La teratogenicidad inducida por DFO no puede descartarse (ver sección 4.6.).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

No contiene excipientes.

6.2. Incompatibilidades

- Soluciones inyectables de heparina.
- No debe utilizarse suero fisiológico salino (0,9 %) como solvente para el polvo, tras la reconstitución de solución de Desferin con agua para inyectables, se podrá utilizar para diluciones adicionales.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar los viales con el principio activo en polvo a temperatura superior a 30°C.

Un vial es sólo para un uso. El producto debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución (inicio del tratamiento en 3 horas). Si la reconstitución se lleva a cabo bajo condiciones asépticas validadas el producto puede ser almacenado durante un período máximo de 24 horas a temperatura ambiente antes de la administración.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio incoloro de tipo I de 7,5 ml que contiene 500 mg de polvo liofilizado con cierre de goma.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Si se administra vía subcutánea o intravenosa, el fármaco se debe preparar como una solución de 95 mg/ml en agua para preparaciones inyectables. Para inyecciones intramusculares se prepara en concentraciones más altas.

- para uso intravenoso o subcutáneo: reconstituir con 5 ml de agua para preparaciones inyectables (concentración tras la reconstitución: 95 mg/ml)
- para uso intramuscular: reconstituir con 2 ml (concentración tras la reconstitución: 213 mg/ml)

Sólo se deben usar soluciones nítidas, incoloras a amarillentas.

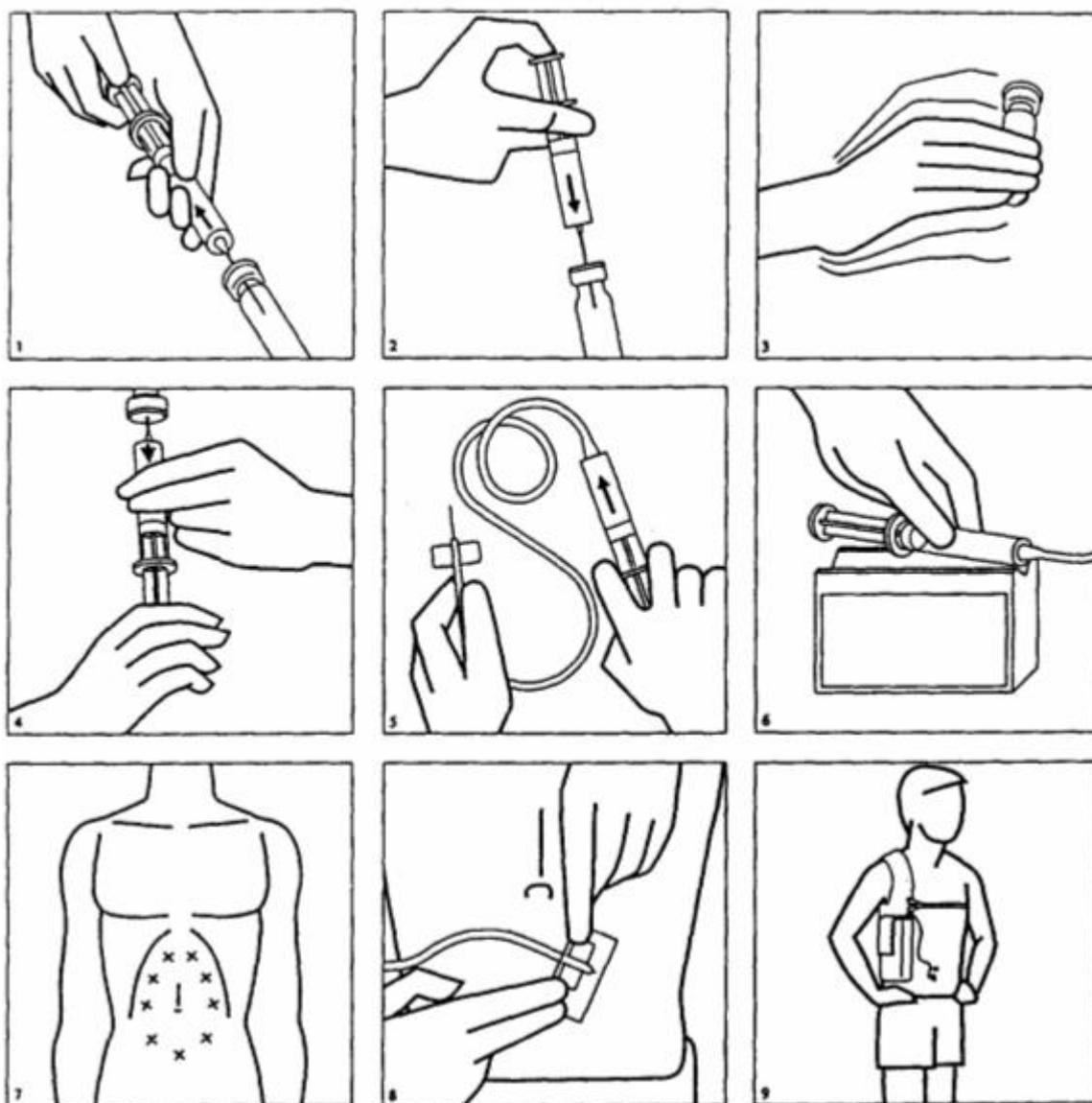
La solución reconstituida de Desferin de 95 mg/ml puede diluirse más con soluciones para perfusión utilizadas rutinariamente (NaCl 0,9%, glucosa 5%, solución Ringer, solución Ringer-Lactato, solución para diálisis peritoneal como Dianeal 137 Glucosa 2,27%, Dianeal PD4 Glucosa 2,27%, y CAPD/DPCA 2 Glucosa 1,5%).

Para el test de Desferin mediante perfusión y el tratamiento de la sobrecarga crónica por aluminio, la solución de 5 ml de Desferin en vial es una dosis adecuada (5 mg/kg) para un paciente con 100 kg de peso corporal. De acuerdo con el peso real del paciente, la cantidad adecuada de solución de Desferin se retira del vial y se añade a 150 ml de solución salina 0,9 % (solución de NaCl).

Puede añadirse Desferin diluido a fluidos de diálisis y se puede administrar intraperitonealmente a pacientes en CAPD o CCPD.

Para el uso de Desferin en sobrecarga crónica por hierro mediante una bomba portátil de perfusión se deben seguir los siguientes pasos (ver ilustraciones más abajo):

1. Aspirar en una jeringuilla el agua para inyectables necesaria.
2. Después de limpiar con alcohol el tapón de goma del vial de Desferin, se inyecta el contenido de la jeringuilla en el vial.
3. Se agita enérgicamente el vial para disolver el polvo
4. Se aspira en la jeringuilla el medicamento disuelto.
5. El tubo de empalme se fija a la jeringuilla, se conecta el tubo de empalme con una palomita y luego se llena el espacio vacío del tubo con la solución inyectable.
6. Se coloca entonces, la jeringuilla en la bomba de perfusión.
7. Para la perfusión puede clavarse la palomita bajo la piel del abdomen, brazo, parte alta de la pierna o muslo. Es importante primero limpiar bien la piel con alcohol. Después introducir firmemente la aguja, hasta las alas, en un repliegue de la piel, formado por la mano libre. La punta de la aguja debe moverse libremente cuando la aguja se mueve. Si no se mueve libremente, es que la punta de la aguja está demasiado cerca de la piel. Se probará en un sitio nuevo después de limpiar con alcohol.
8. Se fija bien la aguja fijándola con esparadrapo
9. Generalmente se lleva la bomba encima sujeta con un cinturón o unos tirantes. El empleo nocturno es el más adecuado para el paciente



7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Vía de les Corts Catalanes, 764
08013-Barcelona España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg.: 39710

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Mayo 1964/ Septiembre 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>