FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Teva 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Deferasirox Teva 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Deferasirox Teva 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

Deferasirox Teva 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG:
Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película

Deferasirox Teva 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película azul claro, ovalado, biconvexo, con bordes biselados, grabado con "90" en un lado y liso en el otro lado. Dimensiones aproximadas del comprimido de 10,3 mm x 4,1 mm.

Deferasirox Teva 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Comprimido recubierto con película azul oscuro, ovalado, biconvexo, con bordes biselados, grabado con "360" en un lado y liso en el otro lado. Dimensiones aproximadas del comprimido de 16,6 mm x 6,6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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.

Deferasirox también está 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.

Deferasirox también 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento con deferasirox debe iniciarse y mantenerse por médicos con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica.

Posología

Sobrecarga férrica transfusional

Se recomienda iniciar el tratamiento después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (unos 100 ml/kg) de concentrado de hematíes (CH) o cuando exista evidencia de sobrecarga férrica crónica a partir de la monitorización clínica (p.ej.: ferritina sérica >1.000 microgramos/l). Las dosis (en mg/kg) deben ser calculadas y redondeadas al tamaño del comprimido entero más próximo.

Los objetivos de la terapia quelante del hierro son eliminar la cantidad de hierro administrada en las transfusiones y, en caso necesario, reducir la carga de hierro existente.

Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4).

Deferasirox comprimidos recubiertos con película muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de deferasirox (ver sección 5.2). Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos se necesita una dosis un 30% inferior de deferasirox comprimidos recubiertos con película respecto a la dosis recomendada para deferasirox comprimidos dispersables (ver sección 5.1). *Deferasirox Teva no está disponible en comprimidos dispersables. Para esta forma farmacéutica, deben utilizarse otros medicamentos que contengan deferasirox.*

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

Tabla 1. Dosis recomendada para la sobrecarga de hierro transfusional

	Comprimidos recubiertos/ granulado	**Comprimidos dispersables**	**Transfusiones**		**Ferritina sérica**
Dosis inicial	**14 mg/kg/día**	**20 mg/kg/día**	Tras 20 unidades (unos 100 ml/kg) de CH	o	>1.000 microgramos (µg)/l
Dosis inicial alternativa	21 mg/kg/día	30 mg/kg/día	>14 ml/kg/mes de CH (aprox. >4 unidades/mes para un adulto)		
	7 mg/kg/día	10 mg/kg/día	<7 ml/kg/mes de CH (aprox. <2 unidades/mes para un adulto)		
Para pacientes controlados con deferoxamina	Una tercera parte de la dosis de deferoxamina	La mitad de la dosis de deferoxamina			
Control					**Mensual**
Rango objetivo					**500-1.000 microgramos**

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

					(µg)/l
Ajuste de dosis (cada 3-6 meses)	**Aumenta**				>2.500 microgramos (µg)/l
	3,5 - 7 mg/kg/día Hasta 28 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día Hasta 40 mg/kg/día			
	Disminuye				
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día			<2.500 microgramos (µg)/l
	En pacientes tratados con dosis >21 mg/kg/día	En pacientes tratados con dosis >30 mg/kg/día			
	- Cuando se alcanza el objetivo				500-1.000 microgramos (µg)/l
Dosis máxima	**28 mg/kg/día**	**40 mg/kg/día**			
Considerar interrupción					**<500** microgramos **(µg)/l**

Dosis inicial
La dosis diaria inicial recomendada de deferasirox comprimidos recubiertos con película es de 14 mg/kg de peso corporal.

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 21 mg/kg de deferasirox en aquellos pacientes que necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal elevados y que estén recibiendo más de 14 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente >4 unidades/mes para un adulto).

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 7 mg/kg de deferasirox en pacientes que no necesiten una reducción de los niveles de hierro corporal y que estén recibiendo menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes (aproximadamente <2 unidades/mes para un adulto). Deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección 5.1).

Para los pacientes que estén bien controlados en tratamiento con deferoxamina, puede considerarse una dosis inicial de deferasirox comprimidos recubiertos con película que sea numéricamente un tercio de la dosis de deferoxamina (p.ej.: un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días por semana (o equivalente) podría cambiarse a una dosis diaria inicial de 14 mg/kg/día de deferasirox comprimidos recubiertos con película). Cuando esto suponga una dosis diaria inferior a 14 mg/kg de peso corporal, deberá controlarse la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección 5.1).

Ajuste de dosis
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar la dosis de deferasirox, cada 3 ó 6 meses, en base a la tendencia mostrada por la ferritina sérica. Los ajustes de dosis pueden realizarse por pasos de 3,5 a 7 mg/kg y se deben adaptar a la respuesta individual del paciente y a los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). En pacientes no controlados adecuadamente con dosis de 21 mg/kg (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente superiores a 2.500 microgramos (µg)/l y que no muestran una tendencia a disminuir con el tiempo), pueden considerarse dosis de hasta 28 mg/kg. Actualmente se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad a largo plazo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de estudios clínicos realizados con el uso de deferasirox comprimidos dispersables a dosis superiores a 30 mg/kg (264 pacientes con un promedio de seguimiento de 1 año después de escalar la dosis). Si con dosis de hasta 21 mg/kg (la dosis de los comprimidos recubiertos con película que equivale a la dosis de 30 mg/kg de comprimidos dispersables) sólo se consigue un control muy pobre de la hemosiderosis, un mayor aumento de dosis (hasta un máximo de 28 mg/kg) puede que no consiga un control satisfactorio, y pueden considerarse otras opciones terapéuticas alternativas. Si no se consigue un control satisfactorio a dosis superiores a 21 mg/kg, no debe mantenerse el tratamiento a estas dosis y deben considerarse tratamientos alternativos, siempre que sea posible. No se recomiendan dosis superiores a 28 mg/kg pues existe sólo experiencia limitada con dosis por encima de este nivel (ver sección 5.1).

En pacientes tratados con dosis superiores a 21 mg/kg, deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 3,5 a 7 mg/kg cuando se consigue el control (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente ≤ 2.500 microgramos (µg)/l y mostrando una tendencia a disminuir con el tiempo). En pacientes con niveles de ferritina sérica que ha alcanzado el objetivo (normalmente entre 500 y 1.000 microgramos (µg)/l), deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 3,5 a 7 mg/kg para mantener los niveles de ferritina sérica dentro del rango objetivo y minimizar el riesgo de sobrequelación. Si la ferritina sérica disminuye de forma mantenida por debajo de 500 microgramos/l, debe considerarse la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

El tratamiento quelante sólo se debe iniciar cuando existe evidencia de sobrecarga férrica (concentración de hierro hepático [CHH] ≥5 mg Fe/g peso seco [ps] o ferritina sérica de forma mantenida >800 microgramos (µg)/l). El método preferido para la determinación de la sobrecarga férrica es la CHH y debe utilizarse siempre que sea posible. Se debe tener precaución durante el tratamiento quelante para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4).

Deferasirox comprimidos recubiertos con película muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de deferasirox (ver sección 5.2). Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos se necesita una dosis un 30% inferior de deferasirox comprimidos recubiertos con película respecto a la dosis recomendada para deferasirox comprimidos dispersables (ver sección 5.1). *Deferasirox Teva no está disponible en comprimidos dispersables. Para esta forma farmacéutica, deben utilizarse otros medicamentos que contengan deferasirox.*

En la siguiente tabla se muestran las dosis recomendadas para las diferentes formulaciones:

Tabla .2 Dosis recomendada para síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

	Comprimidos recubiertos/ granulado	**Comprimidos dispersables**	**Concentración de hierro en hígado (CHH)**		**Ferritina sérica**
Dosis inicial	**7 mg/kg/día**	**10 mg/kg/día**	≥5 mg Fe/g dw	o	>800 microgramos (µg)/l
Control					**Mensual**
Ajuste de dosis (cada 3-6 meses)	**Aumenta**		≥7 mg Fe/g dw	o	>2.000 microgramos (µg)/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día			
	Disminuye		<7 mg Fe/g dw	o	≤2.000 microgramos (µg)/l
	3,5 - 7 mg/kg/día	5-10 mg/kg/día			

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Dosis máxima	**14 mg/kg/día**	**20 mg/kg/día**			
	7 mg/kg/día	**10 mg/kg/día**			
	Para adultos		no evaluado	y	≤2.000 microgramos (µg)/l
	Para pacientes pediátricos				
Interrupción			**<3 mg Fe/g dw**	o	**<300 microgramos (µg)/l**
Retratamiento			**No recomendado**		

*CHH es el método preferido para la determinación de hierro.

Dosis inicial
La dosis diaria inicial recomendada de deferasirox comprimidos recubiertos con película en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones es 7 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de dosis
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4). Después de cada 3 a 6 meses de tratamiento, se debe considerar un aumento de dosis en incrementos de 3,5 a 7 mg/kg si la CHH del paciente es ≥7 mg Fe/g ps, o si la ferritina sérica es >2.000 microgramos (µg)/l de forma mantenida y no muestra una tendencia a disminuir, y el paciente tolera bien el medicamento. No se recomiendan dosis de deferasirox por encima de 14 mg/kg porque no existe experiencia con dosis superiores a este nivel en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Tanto en los pacientes adultos como en los pacientes pediátricos en los que no se evalúa la CHH y la ferritina sérica es ≤2.000 microgramos (µg)/l, la dosis de deferasirox no debe superar los 7 mg/kg.

Para pacientes en los que se aumentó la dosis a >7 mg/kg, se recomienda una reducción de dosis a 7 mg/kg o inferior cuando la CHH es <7 mg Fe/g ps o la ferritina sérica es ≤2.000 microgramos (µg)/l.

Interrupción del tratamiento
Una vez que se alcanza un nivel de hierro corporal satisfactorio (CHH <3 mg Fe/g ps o ferritina sérica <300 microgramos (µg)/l), se deberá interrumpir el tratamiento. No existen datos disponibles sobre el retratamiento de pacientes que reacumulan hierro después de haber alcanzado un nivel satisfactorio de hierro corporal y por lo tanto no se puede recomendar el retratamiento.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥65 años de edad)
Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son las mismas que se han descrito anteriormente. En estudios clínicos, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes jóvenes (en particular, diarrea) y debe controlarse estrechamente la aparición de reacciones adversas que puedan requerir un ajuste de dosis.

Población pediátrica
Sobrecarga férrica transfusional:
Las recomendaciones posológicas para los pacientes pediátricos de 2 a 17 años de edad con sobrecarga férrica transfusional son las mismas que para los pacientes adultos (ver sección 4.2). Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y para minimizar el riesgo de sobrequelación en todos los pacientes (ver sección 4.4). Al calcular la dosis deben tenerse en cuenta los cambios de peso de los pacientes pediátricos con el paso del tiempo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En niños con sobrecarga férrica transfusional de 2 a 5 años, la exposición es menor que en adultos (ver sección 5.2). Por lo tanto, este grupo de edad puede necesitar dosis superiores a las de los adultos. Sin embargo, la dosis inicial debe ser la misma que en adultos, y continuarse con una titulación individual.

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:
En pacientes pediátricos con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, la dosis de deferasirox no debe superar los 7 mg/kg. En estos pacientes, es necesaria una monitorización más estrecha de la CHH y la ferritina sérica a fin de evitar una sobrequelación (ver sección 4.4). Además de las valoraciones de ferritina sérica mensuales, se debe monitorizar la CHH cada tres meses cuando la ferritina sérica es ≤800 microgramos (µg)/l.

Niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de deferasirox en niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad. No se dispone de datos.

Pacientes con insuficiencia renal
Deferasirox no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y está contraindicado su uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min (ver secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes con insuficiencia hepática
No se recomienda la administración de deferasirox en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B Child-Pugh), la dosis debe reducirse considerablemente seguido de un incremento progresivo hasta un límite del 50% de la dosis de tratamiento recomendada para pacientes con una función hepática normal (ver secciones 4.4 y 5.2), deferasirox debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Debe controlarse la función hepática en todos los pacientes antes del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes (ver sección 4.4).

Forma de administración
Por vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tragar enteros con un poco de agua. Los pacientes con dificultad para tragar comprimidos pueden aplastar los comprimidos recubiertos con película y tomarse el polvo junto con un alimento blando, como yogur o compota de manzana (puré de manzana). Se debe consumir inmediatamente toda la dosis, sin guardar nada para más tarde.

Los comprimidos recubiertos con película se deben tomar una vez al día con el estómago vacío o con un alimento ligero, preferentemente a la misma hora cada día (ver las secciones 4.5 y 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Combinación con otros tratamientos quelantes de hierro ya que no se ha establecido la seguridad de estas combinaciones (ver sección 4.5).

Pacientes con aclaramiento de creatinina estimado inferior a 60 ml/min.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal

Deferasirox se ha estudiado sólo en pacientes con niveles basales de creatinina sérica dentro del intervalo normal apropiado para la edad.

Durante los estudios clínicos, se han observado incrementos de la creatinina sérica de >33% en ≥2 ocasiones consecutivas, algunas veces por encima del límite superior del intervalo normal, en un 36% de pacientes. Estos fueron dependientes de la dosis. Alrededor de dos tercios de los pacientes que presentaron aumento de la creatinina sérica regresaron por debajo del nivel del 33% sin ajuste de dosis. En el tercio restante el aumento de creatinina sérica no siempre respondió a una reducción o interrupción de la dosis. En algunos casos se ha observado solo una estabilización de los valores de creatinina sérica tras la reducción de la dosis. Se han notificado casos de insuficiencia renal aguda después de la comercialización de deferasirox (ver sección 4.8). En algunos casos pos-autorización, el deterioro de la función renal ha conducido a insuficiencia renal, necesitando diálisis temporal o permanentemente.

Las causas de estos aumentos de creatinina sérica no han sido aclaradas. Por lo tanto, se deberá prestar especial atención al control de la creatinina sérica en pacientes que están recibiendo tratamiento concomitante con medicamentos depresores de la función renal y en pacientes que están recibiendo dosis altas deferasirox y/o bajas tasas de transfusión (<7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes o <2 unidades/mes para un adulto). Aunque en los estudios clínicos no se ha observado un aumento de las reacciones adversas renales después del escalado de dosis de deferasirox comprimidos dispersables por encima de 30 mg/kg, no puede excluirse un aumento de riesgo de reacciones adversas renales con dosis superiores a 21 mg/kg del comprimido recubierto con película.

Se recomienda realizar una determinación de la creatinina sérica por duplicado antes de iniciar el tratamiento. **La creatinina sérica, el aclaramiento de creatinina** (estimado con la fórmula Cockcroft-Gault o MDRD en adultos y con la fórmula Schwartz en niños) y/o los niveles de cistatina C plasmáticos **deberán controlarse antes del tratamiento, cada semana durante el primer mes después del inicio o de una modificación del tratamiento con deferasirox (incluido el cambio de formulación), y posteriormente cada mes.** Los pacientes con insuficiencia renal preexistente y los que estén recibiendo tratamiento con fármacos depresores de la función renal pueden presentar un mayor riesgo de complicaciones. En pacientes que presenten diarrea o vómitos se debe prestar especial atención en mantener una hidratación adecuada.

Tras la comercialización, se han notificado casos de acidosis metabólica durante el tratamiento con deferasirox. La mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida. El equilibrio ácido-base se debe monitorizar según esté indicado clínicamente en estas poblaciones. La interrupción del tratamiento con deferasirox se debe considerar en pacientes que desarrollen acidosis metabólica.

Tras la comercialización, se han notificado casos de formas de tubolopatía renal grave (como el Síndrome de Fanconi) e insuficiencia renal con alteración de la consciencia asociados a una encefalopatía hiperamoniémica en pacientes tratados con deferasirox, principalmente en niños. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con deferasirox se considere una encefalopatía hiperamoniémica y se midan los niveles de amoniaco.

Tabla 3 Ajuste de dosis e interrupción del tratamiento para control renal

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

	Creatinina sérica		**Aclaramiento de creatinina**
Antes de iniciar el tratamiento	Dos veces (2x)	y	Una vez (1x)
Contraindicado			**<60 ml/min**
Control - Primer mes al inicio del tratamiento o cambio de dosis (incluido el cambio de formulación) - Después	Semanal Mensual	y y	Semanal Mensual
Reducción de la dosis diaria en 7 mg/kg/día (comprimidos recubiertos con película), *si se observa los siguientes parámetros renales en **dos** visitas consecutivas y no se puede atribuir a otras causas*			
Pacientes adultos Pacientes pediátricos	>33% por encima de la media del pre-tratamiento > LSN** para la edad	y y/o	Disminuye <LIN* (<90 ml/min) Disminuye <LIN* (<90 ml/min)
Tras la reducción de dosis, interrupción de tratamiento, si			
Adultos y pediátricos	Permanece >33% por encima de la media del pre-tratamiento	y/o	Disminuye <LIN* (<90 ml/min)
*LIN: límite inferior normal **LSN: límite superior normal			

Debe iniciarse el tratamiento en función de las circunstancias clínicas individuales.

También se debe considerar reducir la dosis o interrupir el tratamiento si aparecen anormalidades 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 tuburolopatía renal, principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia 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
- Continúan las anormalidades en los niveles de la función renal (p.ej. proteinuria, Síndrome de Fanconi).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Función hepática

Se han observado aumentos en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con deferasirox. Tras la comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, algunos de los cuales tuvieron un desenlace mortal. En pacientes tratados con deferasirox, en particular en niños, se pueden dar formas graves asociadas a alteraciones de la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica. Se recomienda que en los pacientes que desarrollen cambios inexplicables en su estado mental y que estén en tratamiento con deferasirox se considere una encefalopatía hiperamoniémica y se midan los niveles de amoniaco. Se debe tener cuidado para mantener una hidratación adecuada en pacientes que experimenten acontecimientos que provoquen una pérdida de volumen (como diarrea o vómitos), en particular en niños con enfermedad aguda. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática provenían de pacientes con comorbilidades significativas, incluyendo enfermedades hepáticas crónicas (como cirrosis o hepatitis C) y fallo multiorgánico. No se puede excluir que deferasirox tenga un papel como factor contribuyente o agravante (ver sección 4.8).

Se recomienda controlar las transaminasas séricas, bilirrubina y fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes. Si se observa un incremento persistente y progresivo de los niveles de transaminasas séricas no atribuible a otras causas, debe interrumpirse el tratamiento con deferasirox. Una vez aclarada la causa de las anomalías en las pruebas de función hepática o tras la normalización de los niveles, puede considerarse la reanudación del tratamiento con precaución, iniciándose a una dosis más baja y continuándose con un escalado gradual de dosis.

No se recomienda la administración de deferasirox a pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver sección 5.2).

Tabla 4 Resumen de las recomendaciones de evaluaciones de seguridad

Prueba	**Frecuencia**
Creatinina sérica	Por duplicado antes de iniciar el tratamiento. Semanalmente durante el primer mes del tratamiento o después de una modificación de la dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después.
Aclaramiento de creatinina y/o cistatina C plasmática	Antes del tratamiento. Semanalmente durante el primer mes de tratamiento o tras la modificación de dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después.
Proteinuria	Antes del tratamiento. Mensualmente después
Otros marcadores de la función tubular renal (como glucosuria en no diabéticos y bajos niveles séricos de potasio, fosfato, magnesio o urato, fosfaturia,	Según sea necesario

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina séricas	Antes del tratamiento. Cada 2 semanas durante el primer mes del tratamiento. Mensualmente después.
Pruebas auditivas y oftalmológicas	Antes del tratamiento. Anualmente después
Peso corporal, altura y desarrollo sexual	Antes del tratamiento. Anualmente en pacientes pediátricos.

En pacientes con una esperanza de vida corta (p.ej. síndromes mielodisplásicos de alto riesgo), especialmente cuando las co-morbilidades pueden aumentar el riesgo de reacciones adversas, el beneficio de deferasirox podría ser limitado y puede ser inferior a los riesgos. Como consecuencia, no se recomienda el tratamiento de estos pacientes con deferasirox.

Deberá prestarse especial atención en pacientes de edad avanzada debido a una mayor frecuencia de reacciones adversas (en particular, diarrea).

Los datos en niños con talasemia no dependiente de transfusiones son muy limitados (ver sección 5.1). Como consecuencia, el tratamiento con deferasirox se debe controlar estrechamente para detectar reacciones adversas y para seguir la carga férrica en la población pediátrica. Además, antes del tratamiento con deferasirox de niños con talasemia no dependiente de transfusiones con una sobrecarga férrica importante, el médico debe tener en cuenta que actualmente se desconocen las consecuencias de la exposición a largo plazo en estos pacientes.

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior en pacientes, incluyendo niños y adolescentes, que reciben tratamiento con deferasirox. Se han observado múltiples úlceras en algunos pacientes (ver sección 4.8). Se han notificado casos de úlceras complicadas con perforación digestiva. También, se han notificado casos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada que tenían procesos malignos y/o bajos recuentos de plaquetas. Los médicos y pacientes deben prestar atención ante la aparición de signos y síntomas de úlceras y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con deferasirox. En el caso de una úlcera gastrointestinal o hemorragia, se debe interrumpir deferasirox e iniciar rápidamente una evaluación adicional y un tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que estén tomando deferasirox junto con otras sustancias con potencial ulcerogénico conocido, como AINEs, corticosteroides o bisfosfonatos orales, en pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y en pacientes con recuentos de plaquetas por debajo de 50.000/mm^3 (50 x 10^9/l) (ver sección 4.5).

Alteraciones cutáneas

Durante el tratamiento con deferasirox pueden aparecer erupciones cutáneas. Las erupciones desaparecen de forma espontánea en la mayoría de los casos. Cuando sea necesario interrumpir el tratamiento, éste puede reiniciarse tras la resolución de la erupción, a una dosis más baja seguido por un escalado gradual de la dosis. En casos graves este reinicio podría combinarse con un breve periodo de administración de esteroides orales. Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) que podrían amenazar la vida o provocar la muerte. Si se sospecha la existencia de cualquier reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con deferasirox inmediatamente y no iniciarse de nuevo. En el momento en que se recete el medicamento se ha de advertir al paciente sobre los síntomas de reacciones cutáneas graves, y vigilarse de cerca.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxis y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, que en la mayoría de los casos se inician dentro del primer mes de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

tratamiento (ver sección 4.8). Si aparecen estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con deferasirox y establecer las medidas médicas adecuadas. No se debe reiniciar el tratamiento con deferasirox en pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad debido al riesgo de poder sufrir un shock anafiláctico (ver sección 4.3).

Visión y audición
Se han notificado trastornos auditivos (disminución de la audición) y oculares (opacidades del cristalino) (ver sección 4.8). Se recomienda efectuar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluyendo el examen del fondo del ojo) antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías durante el tratamiento, puede considerarse una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento.

Trastornos hematológicos
Tras la comercialización, se han notificado casos de leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia (o empeoramiento de estas citopenias) y de empeoramiento de anemia en pacientes tratados con deferasirox. La mayoría de estos pacientes tenían alteraciones hematológicas previas que habitualmente están asociadas con un fallo de la médula ósea. Sin embargo, no se puede excluir que contribuya o agrave estas alteraciones. Deberá considerarse la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen una citopenia sin una causa explicable.

Otras consideraciones
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y evitar la sobrequelación (ver sección 4.2). Durante los periodos de tratamiento con dosis elevadas o cuando los niveles de ferritina sérica están cerca del rango objetivo, se recomienda una reducción de la dosis o una monitorización más estrecha de la función renal y hepática y de los niveles de ferritina sérica. Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continuada por debajo de 500 microgramos (µg)/l (en sobrecarga férrica transfusional) o por debajo de 300 microgramos (µg)/l (en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones), se debe considerar la interrupción del tratamiento.

Los resultados de las pruebas para determinar la creatinina sérica, la ferritina sérica y las transaminasas séricas deben registrarse y evaluarse regularmente para observar las tendencias.

En pacientes pediátricos tratados con deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se observó una alteración del crecimiento y del desarrollo sexual (ver sección 4.8). De todos modos, como medida de precaución general en el manejo de pacientes pediátricos con sobrecarga férrica debida a transfusiones, deberá controlarse antes del tratamiento el peso corporal, la altura y el desarrollo sexual de forma regular (cada 12 meses).

La disfunción cardiaca es una complicación conocida de la sobrecarga férrica grave. Se deberá controlar la función cardiaca en pacientes con sobrecarga férrica grave durante el tratamiento a largo plazo con deferasirox.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha establecido la seguridad de deferasirox en combinación con otros quelantes de hierro. Por lo tanto no debe combinarse con otros tratamientos quelantes de hierro (ver sección 4.3).

Interacción con la comida
La C_{max} 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 (ver secciones 4.2 y 5.2).

Medicamentos que pueden disminuir la exposición a deferasirox

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El metabolismo de deferasirox depende de los enzimas UGT. En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox (a dosis única de 30 mg/kg de la formulación en comprimidos dispersables) y de rifampicina, un inductor potente de UGT (a dosis repetidas de 600 mg/día) supuso una disminución en la exposición a deferasirox de un 44% (IC 90%: 37% - 51%). Por lo tanto, el uso concomitante de deferasirox con inductores potentes de UGT (p.ej. rifampicina, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, ritonavir) puede provocar una disminución de la eficacia de deferasirox. Debe controlarse la ferritina sérica del paciente durante y después de la combinación, y la dosis de deferasirox debe ajustarse, en caso necesario.

La colesteramina redujo de forma significativa la exposición de deferasirox en un estudio mecanístico para determinar el grado de reciclaje enterohepático (ver sección 5.2).

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 90%: 8%-26%). En el contexto clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por lo tanto, debido a una posible pérdida de eficacia, debe tenerse precaución cuando se combina deferasirox con sustancias que se metabolizan mediante el CYP3A4 (p.ej. ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, bepridilo, ergotamina).

Interacción con repaglinida y otros medicamentos que se metabolizan por CYP2C8
En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como inhibidor moderado de CYP2C8 (30 mg/kg diarios de la formulación en comprimidos dispersables), con repaglinida, un sustrato del CYP2C8, administrado en una dosis única de 0,5 mg, aumentó el AUC y la C_{max} de repaglinida unas 2,3 veces (IC 90% [2,03-2,63] y 1,6 veces (IC 90% [1,42-1,84]), respectivamente. Puesto que no se ha establecido la interacción con dosis superiores a 0,5 mg para repaglinida, deberá evitarse el uso concomitante de deferasirox con repaglinida. Si se considera que la combinación es necesaria, deberá realizarse un control del nivel de glucosa en sangre y un control clínico cuidadoso (ver sección 4.4). No puede excluirse una interacción entre deferasirox y otros sustratos del CYP2C8 como paclitaxel.

Interacción con teofilina y otros medicamentos que se metabolizan por CYP1A2
En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como un inhibidor del CYP1A2 (a dosis repetidas de 30 mg/kg/día de la formulación en comprimidos dispersables) y de teofilina, sustrato del CYP1A2 (dosis única de 120 mg) supuso un aumento en el AUC de teofilina de un 84% (IC 90%: 73% a 95%). La C_{max} de dosis única no se vio afectada, pero con la administración crónica se espera que haya un aumento de la C_{max} de teofilina. Por lo tanto, no se recomienda el uso concomitante de deferasirox con teofilina. Si se usan conjuntamente deferasirox y teofilina, deberá considerarse un control de la concentración de teofilina y una reducción de la dosis de teofilina. No puede excluirse una interacción entre deferasirox y otros sustratos de CYP1A2. Para sustancias metabolizadas predominantemente por el CYP1A2 y que tienen un estrecho margen terapéutico (p.ej. clozapina, tizanidina), son aplicables las mismas recomendaciones que para teofilina.

Otra información
No se ha estudiado formalmente la administración concomitante de deferasirox y antiácidos que contengan aluminio. Aunque deferasirox tiene una afinidad menor para el aluminio que para el hierro, no se recomienda tomar los comprimidos de deferasirox con preparados antiácidos que contengan aluminio.

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 (ver sección 4.4). 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 dió 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

evaluación de la farmacocinética (AUC, aclaramiento) de una dosis de prueba de busulfan para poder ajustar la dosis.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No se dispone de datos clínicos sobre exposición durante el embarazo para deferasirox. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción a dosis tóxicas para la madre (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos.

Como medida de precaución, se recomienda no administrar deferasirox durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Deferasirox puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). Se recomienda a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos adicionales o alternativos a los hormonales cuando tomen deferasirox.

Lactancia
En estudios con animales se observó que deferasirox fue rápida y ampliamente secretado en la leche materna. No se observó ningún efecto sobre las crías. Se desconoce si deferasirox se excreta en leche materna humana. No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con deferasirox.

Fertilidad
No se dispone de datos de fertilidad en humanos. En animales, no se hallaron efectos adversos sobre la fertilidad en machos o hembras (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de deferasirox sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Los pacientes que presentan mareo como reacción adversa poco frecuente deberán tener precaución cuando conduzcan o utilicen maquinas (ver sección 4.8).

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente durante el tratamiento crónico en los estudios clínicos realizados con deferasirox en comprimidos dispersables en pacientes adultos y pediátricos incluyen alteraciones gastrointestinales (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y erupción cutánea. La diarrea se ha notificado más frecuentemente en pacientes pediátricos de 2 a 5 años y en pacientes de edad avanzada. Estas reacciones son dependientes de la dosis, la mayoría leves o moderadas, generalmente transitorias y la mayoría se resuelven incluso continuando el tratamiento.

Durante los estudios clínicos, en un 36% de pacientes se observaron aumentos de la creatinina sérica dosis dependientes, aunque la mayoría se mantuvo dentro del rango normal. Durante el primer año de tratamiento se ha observado una disminución del aclaramiento de creatinina medio tanto en niños como en adultos con β-talasemia y con sobrecarga de hierro, pero esta disminución no siguió en los siguientes años de tratamiento. Se ha notificado elevación de las transaminasas hepáticas. Se recomienda seguir un programa para controlar los parámetros renales y hepáticos. Los trastornos auditivos (disminución del oido) y oculares (opacidades en el cristalino) son poco frecuentes, pero se recomienda hacer un examen anual (ver sección 4.4).

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves debido al uso de deferasirox, como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrolisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican a continuación, utilizando el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); 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.

Tabla 5

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuencia no conocida:	Pancitopenia[1], trombocitopenia[1], empeoramiento de la anemia[1], neutropenia[1]
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida:	Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema)[1]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuencia no conocida:	Acidosis no metabólica[1]
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes:	Ansiedad, alteraciones del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes:	Cefalea
Poco frecuentes:	Mareo
Trastornos oculares	
Poco frecuentes:	Catarata, maculopatía
Raras:	Neuritis óptica
Trastornos del oído y laberinto	
Poco frecuentes:	Sordera
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes:	Dolor laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia
Poco frecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis
Raras:	Esofagitis
Frecuencia no conocida:	Perforación gastrointestinal[1], pancreatitis aguda[1]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes:	Aumento de las transaminasas
Poco frecuentes:	Hepatitis, colelitiasis
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia hepática[1,2]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes:	Erupción, prurito
Poco frecuentes:	Trastornos de la pigmentación
Raras:	Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Frecuencia no conocida:	Síndrome de Stevens-Johnson[1], vasculitis por hipersensibilidad[1], urticaria[1], eritema multiforme[1], alopecia[1], necrolisis epidérmica tóxica (NET)[1]
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes:	Aumento de la creatinina sérica
Frecuentes:	Proteinuria
Poco frecuentes:	Trastorno tubular renal [2](síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria
Frecuencia no conocida:	Insuficiencia renal aguda[1,2], nefritis tubulointersticial[1], nefrolitiasis[1], necrosis tubular renal[1]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes:	Pirexia, edema, fatiga

[1] Reacciones adversas notificadas durante la experiencia pos-comercialización. Provienen de informes espontáneos para los cuales no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

[2] Se han notificado formas graves asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas
En un 2% de pacientes se notificaron cálculos y alteraciones biliares relacionadas. En un 2% de los pacientes se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas como una reacción adversa. Las elevaciones de transaminasas por encima de 10 veces el límite superior del intervalo normal, indicativas de hepatitis, fueron poco frecuentes (0,3%). Durante la experiencia pos-comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática con deferasirox, algunas veces con desenlace fatal (ver sección 4.4). Tras la comercialización, se han notificado casos de acidosis metabólica. La mayoría de estos pacientes tenían insuficiencia renal, tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) o diarrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida (ver sección 4.4). Se han observado casos graves de pancreatitis aguda sin que hubiese ninguna enfermedad biliar subyacente. Al igual que con otros tratamientos quelantes de hierro, se han observado con poca frecuencia pérdidas de audición a altas frecuencias, y opacidades del cristalino (cataratas tempranas) en pacientes tratados con deferasirox (ver sección 4.4).

Aclaramiento de la creatinina en la sobrecarga férrica transfusional
En un meta-análisis retrospectivo de 2.102 pacientes adultos y pediátricos con beta talasemia con sobrecarga férrica transfusional tratados con deferasirox en comprimidos dispersables en dos ensayos clínicos aleatorizados y en cuatro estudios abiertos de hasta cinco años de duración, se observó una disminución media del aclaramiento de creatinina del 13,2% en pacientes adultos (IC 95%:-14,4% a -12,1%; n=935) y del 9,9% (IC 95%: -11,1% a -8,6%; n=1.142) en pacientes pediátricos durante el primer año de tratamiento. Se realizó un seguimiento durante cinco años en 250 pacientes y no se observó un descenso posterior de la media de los niveles de aclaramiento de creatinina.

Estudios clínicos en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones
Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento observadas de forma más frecuente en un estudio de 1 año en pacientes con síndomes talasémicos no dependientes de transfusiones y con sobrecarga de hierro (comprimidos dispersables a dosis de 10 mg/kg/día) fueron diarrea (9,1%), prurito (9,1%) y náuseas (7,3%). Se notificaron valores alterados de creatinina sérica y de aclaramiento de creatinina en el 5,5% y 1,8% de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones en los valores de las transaminasas hepáticas, dos veces mayor al valor inicial y 5 veces al límite superior normal, se notificaron en el 1,8% de los pacientes.

Población pediátrica
En pacientes pediátricos tratados con deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se vio afectado el crecimiento y el desarrollo sexual (ver sección 4.4).

Se ha notificado diarrea, con más frecuencia, en pacientes pediátricos de 2 a 5 años que en pacientes mayores.

Se ha notificado tubulopatía renal principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con deferasirox. En los informes pos-comercialización, han aparecido una alta proporción de casos de acidosis metabólica en niños en el contexto de síndorme de Falconi.

Se ha notificado pancreatitis aguda, fundamentalmente en niños y adolescentes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

4.9. Sobredosis

Los primeros signos de sobredosis aguda son efectos digestivos tales como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Se han notificado trastornos hepáticos y renales, incluídos casos de elevación de enzimas hepáticas y de creatinina que se estabilizaron tras la suspensión del tratamiento. Una sola dosis administrada por error de 90 mg/Kg produjo síndrome de Fanconi que se resolvió tras el tratamiento.

No existe ningún antídoto de deferasirox. En estos casos están indicados los tratamientos estándar de manejo de sobredosis así como los tratamientos sintomáticos, lo que sea más apropiado medicamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes quelantes del hierro, código ATC: V03AC03

Mecanismo de acción
Deferasirox es un quelante activo por vía oral con una gran selectividad por el hierro (III). Es un ligando tridentado que se une al hierro con una alta afinidad, en una proporción de 2:1. El deferasirox promueve la excreción de hierro, principalmente por las heces. El deferasirox presenta una baja afinidad por el zinc y el cobre, y no produce niveles constantes bajos en suero de estos metales.

Efectos farmacodinámicos
En un estudio metabólico de equilibrio férrico en pacientes talasémicos adultos con sobrecarga férrica, la administración de dosis diarias de deferasirox de 10, 20 y 40 mg/kg (en comprimidos dispersables) indujo una excreción neta media de 0,119, 0,329 y 0,445 mg Fe/kg peso corporal/día, respectivamente.

Eficacia clínica y seguridad
Los ensayos clínicos de eficacia de deferasirox se han realizado con los comprimidos dispersables. En comparación con la formulación en comprimidos dispersables, la dosis de deferasirox en comprimidos recubiertos con película es un 30 % inferior a la dosis de deferasirox en comprimidos dispersables, redondeado al comprimido entero más próximo (ver sección 5.2.).

Se ha investigado deferasirox en 411 adultos (edad ≥ 16 años) y 292 pacientes pediátricos (edad de 2 a <16 años) con sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas. De los pacientes pediátricos, 52 tenían de 2 a 5 años. Las patologías subyacentes que requerían transfusión incluyeron beta-talasemia, anemia falciforme y otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos [SMD], síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y otras anemias muy raras).

El tratamiento diario a dosis de 20 y 30 mg/kg con los comprimidos dispersables de deferasirox durante un año en pacientes adultos y pediátricos con beta-talasemia que recibían transfusiones frecuentes, dio lugar a reducciones en los indicadores del hierro corporal total; se redujo la concentración hepática de hierro en unos -0,4 y -8,9 mg de Fe/g de hígado (peso en seco de la biopsia (ps)) como promedio, respectivamente, y la ferritina sérica se redujo en unos -36 y -926 microgramos/l en promedio, respectivamente. A estas mismas dosis las proporciones de excreción /ingesta de hierro fueron de 1,02 (que indica un balance neto de hierro) y de 1,67 (que indica eliminación neta de hierro), respectivamente. Deferasirox indujo respuestas similares en pacientes con sobrecarga férrica afectados por otras anemias. Dosis diarias de 10 mg/kg (en comprimidos dispersables) durante un año podrían mantener los niveles de hierro hepático y ferritina sérica e inducir un balance neto de hierro en pacientes que reciben transfusiones de forma no frecuente o transfusiones de intercambio. El control mensual de la ferritina sérica reflejó los cambios en la concentración de hierro hepático, lo cual indica que la ferritina sérica puede utilizarse para monitorizar la respuesta al tratamiento. Datos clínicos limitados (29 pacientes con función cardiaca basal normal), que utilizan IRM indican que el tratamiento con deferasirox a 10-30 mg/kg/día (en comprimidos dispersables) durante 1 año puede reducir también los niveles de hierro en el corazón (en promedio, IRM T2* aumentó de 18,3 a 23,0 milisegundos).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El análisis principal del estudio comparativo pivotal en 586 pacientes con beta-talasemia y sobrecarga férrica por transfusiones no demostró la no inferioridad de deferasirox comprimidos dispersables respecto a deferoxamina en el análisis de la población total de pacientes. A partir de un análisis post-hoc de este estudio se observó que en el subgrupo de pacientes con concentración de hierro hepático ≥ 7 mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (20 y 30 mg/kg) o deferoxamina (35 a ≥ 50 mg/kg), se alcanzó el criterio de no inferioridad. Sin embargo, en pacientes con concentración de hierro hepático <7 mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (5 y 10 mg/kg) o deferoxamina (20 a 35 mg/kg) no se estableció la no inferioridad debido al desequilibrio en la dosificación de los dos quelantes. Este desequilibrio se produjo porque a los pacientes en tratamiento con deferoxamina se les permitió mantenerse en su dosis pre-estudio incluso si ésta era mayor a la dosis especificada en el protocolo. 56 pacientes por debajo de 6 años participaron en este estudio pivotal, 28 de los cuales recibieron deferasirox comprimidos dispersables.

A partir de los estudios preclínicos y clínicos se observó que deferasirox comprimidos dispersables podría ser tan activo como deferoxamina cuando se utilizaba en una proporción de dosis de 2:1 (es decir, una dosis de deferasirox comprimidos dispersables que sea numéricamente la mitad de la dosis de deferoxamina). En los comprimidos recubiertos con película, la proporción es de 3:1 (es decir, una dosis de deferasirox comprimidos recubiertos con película que sea numéricamente la tercera parte de de la dosis de deferoxamina). Sin embargo, esta recomendación de dosis no fue evaluada prospectivamente en los estudios clínicos.

Además, en pacientes con una concentración de hierro hepático ≥7 mg Fe/g ps con varias anemias raras o anemia falciforme, deferasirox comprimidos dispersables administrado a dosis de hasta 20 y 30 mg/kg produjo un descenso en la concentración hepática de hierro y ferritina sérica comparable a la obtenida en pacientes con beta-talasemia.

Se ha realizado un estudio aleatorizado, controlado con placebo en 225 pacientes con SMD (riesgo bajo/Int-1) y sobrecarga de hierro transfusional. Los resultados de este estudio sugieren que deferasirox tiene un impacto positivo en la supervivencia libre de evento (SLE, una variable principal compuesta por eventos no fatales cardíacos o hepáticos) y en los valores de ferritina sérica. El perfil de seguridad fue consistente con los estudios previos en pacientes adultos con SMD.

En un estudio observacional de 5 años en el cual 267 niños, de entre 2 años a <6 años de edad (en el momento del reclutamiento) con hemosiderosis transfusional que recibieron deferasirox, no se observaron diferencias clínicamente significativas en el perfil de seguridad y tolerabilidad de deferasirox en pacientes pediátricos de entre 2 a <6 años de edad comparado con la población adulta o pacientes pediátricos más mayores, incluidos aumentos de creatinina >33% y por encima del límite superior normal ≥2 ocasiones consecutivas (3,1%), y la elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en más de 5 veces el límite superior normal (4,3%). Se han notificado casos aislados de aumento de ALT y de aspartato aminotransferasa, del 20,0% y del 8,3%, respectivamente, de 145 pacientes que finalizaron el estudio.

En un estudio para evaluar la seguridad de deferasirox en comprimidos recubiertos con película y en comprimidos dispersables se trataron a 173 pacientes adultos y pediátricos con talasemia dependiente de transfusiones o síndrome mielodisplásico durante 24 semanas. Se observó un perfil de seguridad comparable entre los comprimidos recubiertos con película y los comprimidos dispersables.

Se ha realizado un estudio abierto, aleatorizado 1:1, en 224 pacientes pediátricos de 2 a <18 años de edad, con anemia dependiente de transfusiones y sobrecarga férrica para evaluar el cumplimiento del tratamiento, la eficacia y seguridad de la formulación de deferasirox en granulado comparado con la formulación de comprimidos dispersables. La mayoría de los pacientes del estudio (142, 63,4%) presentaban beta talasemia mayor, 108 pacientes (48,2%) no habían recibido tratamiento quelante de hierro (TQH) previo (mediana de edad 2 años, 92,6% de 2 a <10 años de edad) y 116 (51,8%) habían sido pre-tratados con TQH (mediana de edad 7,5 años, 71,6% de 2 a <10 años de edad), de los cuales el 68,1% habían recibido deferasirox previamente. En el análisis primario realizado en pacientes que no habían recibido TQH, después de 24 meses de tratamiento, la tasa de cumplimiento fue de 84,26% y 86,84% en el grupo de deferasirox

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

comprimidos dispersables y en el grupo de deferasirox granulado, respectivamente, sin una diferencia estadísticamente significativa. Del mismo modo, no se observó diferencia estadísticamente significativa en los cambios medios de ferritina sérica (FS) respecto al valor inicial entre los dos grupos de tratamiento (-171,52 µg/l [IC 95%: -517,40, 174,36] para comprimidos dispersables [CD] y 4,84 µg/l [IC 95%: -333,58, 343,27] para la formulación en granulado, la diferencia entre las medias [granulado – CD] 176,36 µg/l [IC 95%: -129,00, 481,72], valor de p bilateral = 0,25). El estudio concluyó que el cumplimiento del tratamiento y la eficacia no eran diferentes entre los grupos de deferasirox granulado y deferasirox comprimidos dispersables a diferentes puntos de tiempo (24 y 48 semanas). El perfil de seguridad fue en conjunto comparable entre las formulaciones de granulado y comprimidos dispersables.

En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga férrica, se evaluó el tratamiento con deferasirox comprimidos dispersables en un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado, de 1 año de duración. El estudio comparó la eficacia de dos pautas diferentes de deferasirox comprimidos dispersables (dosis iniciales de 5 y 10 mg/kg/día, 55 pacientes en cada brazo) y el correspondiente placebo (56 pacientes). El estudio incluyó 145 pacientes adultos y 21 pacientes pediátricos. El parámetro de eficacia primaria fue el cambio en la concentración de hierro hepática (CHH) entre el valor basal y el valor después de 12 meses de tratamiento. Uno de los parámetros de eficacia secundarios fue el cambio en el valor de ferritina sérica basal y el cuarto trimestre. A la dosis inicial de 10 mg/kg/día, deferasirox comprimidos dispersables supuso reducciones en los indicadores de hierro corporal total. En promedio, la concentración de hierro hepático disminuyó 3,80 mg Fe/g ps en pacientes tratados con deferasirox comprimidos dispersables (dosis inicial 10 mg/kg/día) y aumentó 0,38 mg Fe/g ps en pacientes tratados con placebo (p<0,001). En promedio, la ferritina sérica disminuyó 222,0 microgramos (µg)/l en pacientes tratados con deferasirox comprimidos dispersables (dosis inicial de 10 mg/kg/día) y aumentó 115 microgramos (µg)/l en pacientes tratados con placebo (p<0,001).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Deferasirox comprimidos recubiertos con película muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de deferasirox. 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_{max} incrementó un 30% (IC 90%: 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_{max}) 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.

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_{max} 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_{max} aumentó (en 18% y 29% respectivamente). Los aumentos en la C_{max} 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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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): en un estudio en voluntarios sanos, la administración de colestiramina después de una dosis única de deferasirox supuso una disminución de un 45% en la exposición a deferasirox (AUC).

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_{max} 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
Pacientes pediátricos
La exposición global a deferasirox en adolescentes (12 a ≤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.

Sexo
Las mujeres tienen un aclaramiento aparente moderadamente menor (un 17,5%) para deferasirox comparado al de los hombres. Dado que el ajuste individual de dosis se realiza en función de la respuesta, no se espera que esto tenga consecuencias clínicas.

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

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.

En un ensayo clínico en que se utilizaron dosis únicas de 20 mg/kg de deferasirox comprimidos dispersables, la exposición media aumentó un 16% en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) y un 76% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con sujetos con función hepática normal. En individuos con insuficiencia hepática leve o moderada la C_{max} media de deferasirox aumentó en un 22%. La exposición aumento en 2,8 veces en un individuo con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.2 y 4.4)..

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos, según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad o potencial carcinogénico. Los principales hallazgos fueron la toxicidad renal y la opacidad del cristalino (cataratas). Se observaron hallazgos similares en animales recién nacidos y animales jóvenes. La toxicidad renal se considera ocasionada principalmente por la supresión de hierro en animales que no fueron previamente sobrecargados con hierro.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los ensayos de genotoxicidad *in vitro* fueron negativos (Ensayo de Ames, ensayo de aberración cromosómica), mientras que en ratas no sobrecargadas con hierro a dosis letales deferasirox causó la formación de micronúcleos en la médula ósea *in vivo*, pero no en el hígado. En ratas precargadas con hierro no se observó ninguno de estos efectos. Deferasirox no fue carcinogénico cuando se administró a ratas en un estudio de 2 años y a ratones transgénicos p53+/- heterozigóticos en un estudio de 6 meses.

El potencial para toxicidad de la reproducción se evaluó en ratas y conejos. Deferasirox no fue teratogénico, pero causó un aumento en la frecuencia de variaciones esqueléticas y en el nacimiento de crías muertas en ratas tratadas con altas dosis. Estas dosis fueron gravemente tóxicas para la madre sin sobrecarga de hierro. Deferasirox no causó otros efectos sobre la fertilidad o la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido
Crospovidona (E1202)
Povidona (E1201)
Celulosa microcristalina (E460)
Estearato de magnesio (E470b)
Poloxámero
Sílice coloidal anhidra (E551)

Recubrimiento
Hipromelosa (E464)
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol (E1521)
Talco (E553b)
Laca aluminio índigo carmín (E132)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister Aluminio-PVC/PE/PVDC.

Deferasirox Teva 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Envases blister que contienen 30 o 90 comprimidos recubiertos con película o envases múltiples que contienen 300 (10 packs de envases de 30) comprimidos recubiertos con película.
Envases blister unidosis perforados que contienen 30x1 o 90x1 comprimidos recubiertos con película o envases múltiples que contienen 300x1 (10 packs de envases de 30x1) comprimidos recubiertos con película.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Deferasirox Teva 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Envases blister que contienen 30, 90 o 100 comprimidos recubiertos con película o envases múltiples que contienen 300 (10 packs de envases de 30) comprimidos recubiertos con película.
Envases blister unidosis perforados que contienen 30x1 o 90x1 comprimidos recubiertos con película o envases múltiples que contienen 300x1 (10 packs de envases de 30x1) comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva Pharma, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11, Edificio Albatros B, 1ª planta
28108 Alcobendas, Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Octubre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios