CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	DEFERASIROX 250 mg
Forma farmacéutica:	Tableta para suspensión oral
Fortaleza:	250 mg
Presentación:	Estuche por 3 blísteres de PVC ámbar/AL con 10 tabletas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	SGPHARMA PVT.LTD., Mumbai, India.
Fabricante (es) del producto, ciudad (es), país (es):	SGPHARMA PVT.LTD. Thane, India.
Número de Registro Sanitario:	M-21-040-V03
Fecha de Inscripción:	1 de septiembre de 2021.

Composición:

Cada tableta para suspensión oral contiene:

Deferasirox *Se añade un 7% de exceso.	250,0 mg*
Lactosa monohidratada	84,50 mg

Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. No refrigerar. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:
Para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones de sangre frecuentes (≥ 7 ml/kg/mes de concentrado de glóbulos rojos) en pacientes con beta talasemia mayor de 6 años o más.
Para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debido a transfusiones de sangre cuando la terapia con deferoxamina está contraindicada o es inadecuada en los siguientes grupos de pacientes:
En pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro debido a transfusiones de sangre frecuentes (≥ 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años.
En pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro debido a transfusiones de sangre poco frecuentes (< 7 ml/kg/mes de concentrado de glóbulos rojos) de 2 años en adelante.
En pacientes con otras anemias a partir de los 2 años.

Contraindicaciones:
Aclaramiento de creatinina < 40 ml/min o creatinina sérica > 2 veces el límite superior normal apropiado para la edad.
Recuento de plaquetas < 50 x 10^9/l.
Pacientes con síndrome mielodisplásico (SMD) de alto riesgo y pacientes con otras neoplasias malignas hematológicas y no hematológicas de los cuales no se espera que se beneficien de la terapia de quelación debido a la rápida progresión de su enfermedad.
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Contiene lactosa, contraindicada en pacientes con galactosemia, síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de lactasa.

Precauciones:

Pueden producirse erupciones cutáneas durante el tratamiento. Se puede considerar la reintroducción a una dosis más baja en combinación con esteroides orales.

Debe medirse mensualmente la ferritina sérica para evaluar la respuesta al tratamiento y para evaluar la posibilidad de una sobrequelación del hierro. Si la ferritina sérica cae constantemente por debajo de 500 mcg/l, se debe considerar interrumpir temporalmente la terapia con DEFERASIROX TABLETAS.

Se debe realizar un monitoreo de la función renal y hepática.

Debe usarse con precaución en pacientes diabéticos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Citopenias: Ha habido reportes posteriores a la comercialización (tanto espontáneos como de ensayos clínicos) de citopenias, incluyendo agranulocitosis, neutropenia y trombocitopenia. Algunos de estos pacientes murieron. La mayoría de estos pacientes tenían trastornos hematológicos preexistentes que con frecuencia se asocian con insuficiencia de la médula ósea. Los recuentos sanguíneos deben controlarse periódicamente.

Hipersensibilidad durante el primer mes de tratamiento ya que se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves como anafilaxia y angioedema.

Se recomiendan pruebas auditivas y oftálmicas antes de iniciar el tratamiento y posteriormente a intervalos regulares (cada 12 meses) debido a que se han notificado alteraciones en los sentidos especiales como pérdida o disminución de la audición, opacidades del cristalino, cataratas, elevaciones de la presión intraocular y trastornos de la retina.

Las reacciones más frecuentes en pacientes adultos y pediátricos incluyen trastornos gastrointestinales en aproximadamente el 26 % de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal) y erupción cutánea en aproximadamente el 7 % de los pacientes. Estas reacciones dependen de la dosis, en su mayoría de leves a moderadas, generalmente transitorias y en su mayoría se resuelven incluso si se continúa el tratamiento.

En aproximadamente el 36 % de los pacientes se producen aumentos leves y no progresivos de la creatinina sérica, principalmente dentro del rango normal. Estos son dependientes de la dosis, a menudo se resuelven espontáneamente y, a veces, pueden aliviarse reduciendo la dosis.

Se notificaron elevaciones de las transaminasas hepáticas en aproximadamente el 2 % de los pacientes. Estos no estaban claramente relacionados con la dosis y muchos de estos pacientes tenían niveles elevados antes de recibir DEFERASIROX TABLETAS. Las elevaciones de transaminasas superiores a 10 veces el límite superior del rango normal, sugerentes de hepatitis, fueron poco frecuentes (0,3 %). La mayoría de los informes de insuficiencia hepática involucraron a pacientes con comorbilidades importantes, como cirrosis hepática e insuficiencia multiorgánica; se informaron desenlaces fatales en algunos de estos pacientes. Al igual que con otros tratamientos quelantes del hierro, se han observado con poca frecuencia hipoacusia de alta frecuencia y opacidades lenticulares (cataratas tempranas).

Tabla 1: Eventos adversos que ocurrieron en > 5 % de los pacientes con β-talasemia en el Ensayo Comparativo

Término preferido	**DEFERASIROX TABLETAS N = 296 n (%)**	**Desferrioxamina N = 290 n (%)**
Pirexia	56 (18.9)	69 (23.8)
Dolor de cabeza	47 (15.9)	59 (20.3)
Dolor abdominal	41 (13.9)	28 (9.7)
Tos	41 (13.9)	55 (19.0)

Nasofaringitis	39 (13.2)	42 (14.5)
Diarrea	35 (11.8)	21 (7.2)
Creatinina incrementada*	33 (11.1)	0 (0)
Influenza	32 (10.8)	29 (10.0)
Nausea	31 (10.5)	14 (4.8)
Dolor faringolaríngeo	31 (10.5)	43 (14.8)
Vómito	30 (10.1)	28 (9.7)
Infección del tracto respiratorio	28 (9.5)	23 (7.9)
Bronquitis	27 (9.1)	32 (11.0)
Erupción	25 (8.4)	9 (3.1)
Dolor abdominal superior	23 (7.8)	15 (5.2)
Faringitis	23 (7.8)	30 (10.3)
Artralgia	22 (7.4)	14 (4.8)
Tonsilitis aguda	19 (6.4)	15 (5.2)
Fatiga	18 (6.1)	14 (4.8)
Rinitis	18 (6.1)	22 (7.6)
Dolor de espalda	17 (5.7)	32 (11.0)
Infección en el oído	16 (5.4)	7 (2.4)
Urticaria	11 (3.7)	17 (5.9)

*incluye ‘creatinina en sangre incrementada’ y ‘creatinina en sangre anormal’

Tabla 2. Reacciones adversas del fármaco reportadas en estudios clínicos
Desórdenes psiquiátricos.
Poco frecuentes: ansiedad, trastornos del sueño.
Trastornos del sistema nervioso.
Frecuentes: dolor de cabeza.
Poco frecuentes: mareos.
Trastornos oculares.
Poco frecuentes: catarata precoz, maculopatía.
Raros: neuritis óptica
Trastornos del oído y del laberinto
Poco frecuentes: hipoacusia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: dolor faringolaríngeo.
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.
Trastornos hepatobiliares
Frecuentes: aumento de las transaminasas.
Poco frecuentes: hepatitis, colelitiasis.
Trastornos renales y urinarios
Muy frecuentes: aumento de la creatinina en sangre.
Frecuentes: proteinuria.
Poco frecuentes: tubulopatía renal (Síndrome de Fanconi).
Desordenes generales y condiciones administrativas del sitio
Poco frecuentes: pirexia, edema, fatiga.
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Frecuentes: erupción cutánea, prurito
Poco frecuentes: trastorno de la pigmentación.
Raras: eritema multiforme.

Tabla 3 Reacciones adversas al fármaco derivadas de notificaciones espontáneas

Trastornos renal y urinarios:	Insuficiencia renal aguda (sobre todo la creatinina sérica aumenta ≥ 2 veces el límite superior de la normalidad, y habitualmente es reversible tras la interrupción del tratamiento), nefritis tubulointersticial.
Trastornos hepatobiliares:	Insuficiencia hepática.
Trastornos de la piel y del tejido:	Vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia.
Trastornos del sistema inmune:	Reacciones de hipersensibilidad (incluidas anafilaxia y angioedema).

Han existido informes posteriores a la comercialización (tanto espontáneos como a partir de ensayos clínicos) de citopenias que incluyen neutropenia, trombocitopenia y anemia agravada. La mayoría de estos pacientes tenían trastornos hematológicos preexistentes que con frecuencia se asocian con insuficiencia de la médula ósea. La relación de estos episodios con el tratamiento con DEFERASIROX TABLETAS es incierta.
Se ha notificado tubulopatía renal. La mayoría de estos pacientes eran niños y adolescentes con beta-talasemia y niveles de ferritina sérica < 1500 microgramos / l.

Posología y modo de administración:

Modo de administración: son para suspensión oral. La biodisponibilidad de deferasirox aumentó de forma variable cuando se administró junto con alimentos, por lo que debe tomarse con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de las comidas, preferiblemente a la misma hora todos los días.
Dosis: Debe ser iniciado y mantenido por médicos con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones de sangre.
Posología:
Se recomienda inicie después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (aproximadamente 100 ml/kg) de concentrado de glóbulos rojos o cuando exista evidencia clínica de que existe una sobrecarga crónica de hierro (por ejemplo, ferritina sérica > 1000 µg/l). Las dosis (en mg/kg) deben calcularse y redondearse al tamaño de la tableta completa más ajustado.
Dosis inicial: recomendada 20 mg/kg peso corporal.
Se puede considerar una dosis diaria inicial de 30 mg/kg para pacientes que requieren una reducción de los niveles elevados de hierro en el cuerpo y que también están recibiendo más de 14 ml/kg/mes de concentrado de glóbulos rojos (aproximadamente>4 unidades/mes para un adulto).
Se puede considerar una dosis diaria inicial de 10 mg/kg para pacientes que no requieren reducción de los niveles de hierro corporal y que también reciben menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de glóbulos rojos (aproximadamente < 2 unidades/mes para un adulto). Debe controlarse la respuesta del paciente y debe considerarse un aumento de la dosis si no se obtiene una eficacia suficiente.
Dosis de Mantenimiento: En pacientes no controlados adecuadamente con dosis de 30 mg/kg (por ejemplo: niveles de ferritina sérica persistentemente superiores a 2500 µg/l y que no muestran una tendencia a la disminución con el tiempo, se pueden considerar dosis de hasta 40 mg/kg. La disponibilidad de datos de eficacia y seguridad a largo plazo con DEFERASIROX TABLETAS utilizados a dosis superiores a 30 mg/kg es actualmente limitada (264 pacientes seguidos durante un promedio de 1 año después del aumento de la dosis). Si solo se logra un control de la hemosiderosis muy deficiente con dosis de hasta 30 mg/kg, es posible que un aumento adicional (hasta un máximo de 40 mg/kg) no logre un control satisfactorio y se pueden considerar opciones de tratamiento alternativas. Si no se logra un control satisfactorio con dosis superiores a 30 mg/kg, no se debe mantener el tratamiento con tales dosis y se deben considerar opciones de tratamiento alternativas siempre que sea posible. No se recomiendan dosis superiores a 40 mg/kg porque la experiencia con dosis superiores a este nivel es limitada.

En pacientes tratados con dosis superiores a 30 mg/kg, se deben considerar reducciones de dosis en pasos de 5 a 10 mg/kg cuando se haya logrado el control (por ejemplo: niveles de ferritina sérica persistentemente por debajo de 2500 µg/l y mostrando una tendencia decreciente con el tiempo). En pacientes cuyo nivel de ferritina sérica ha alcanzado el objetivo (generalmente entre 500 y 1000 µg/l), se deben considerar reducciones de dosis en pasos de 5 a 10 mg/kg para mantener los niveles de ferritina sérica dentro del rango objetivo. Si la ferritina sérica cae constantemente por debajo de 500 µg/l, se debe considerar la interrupción del tratamiento.
Pacientes ancianos (≥ 65 años de edad): Las recomendaciones de dosificación para pacientes de edad avanzada son las mismas que las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes (en particular, diarrea) y deben ser monitoreados de cerca para detectar reacciones adversas que puedan requerir un ajuste de dosis.
Población pediátrica:
Las recomendaciones de dosis para pacientes pediátricos de 2 a 17 años son las mismas que para pacientes adultos. Los cambios en el peso de los pacientes pediátricos a lo largo del tiempo deben tenerse en cuenta al calcular la dosis.
En niños de entre 2 y 5 años, la exposición es menor que en los adultos. Por lo tanto, este grupo de edad puede requerir dosis más altas de las necesarias en adultos. Sin embargo, la dosis inicial debe ser la misma que en los adultos, seguida de una valoración individual.
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de DEFERASIROX TABLETAS en niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad. No existen datos disponibles.
Pacientes con insuficiencia renal: no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina estimado < 60 ml / min.
Pacientes con insuficiencia hepática: No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C). En pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B), la dosis debe reducirse considerablemente seguido de un aumento progresivo hasta un límite del 50 %, y debe usarse con precaución en estos pacientes. La función hepática en todos los pacientes debe controlarse antes del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y luego cada mes.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se ha establecido la seguridad de DEFERASIROX TABLETAS en combinación con otros quelantes de hierro. Por lo tanto, no debe combinarse con otras terapias quelantes del hierro.
Los AINE (incluido el ácido acetilsalicílico en dosis altas), los corticosteroides o los bisfosfonatos orales puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. Con anticoagulantes también puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
El uso concomitante con inductores potentes de UGT; por ejemplo: rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede provocar una disminución de la eficacia de DEFERASIROX TABLETAS.
La colestiramina redujo significativamente la exposición al deferasirox en un estudio mecanicista para determinar el grado de reciclaje enterohepático.
Debido a una posible disminución de la eficacia, se debe tener precaución cuando deferasirox se combina con sustancias metabolizadas a través del CYP3A4 (por ejemplo, ciclosporina, simvastatina, agentes anticonceptivos hormonales, bepridil, ergotamina).
Debe evitarse el uso concomitante de deferasirox con repaglinida. Si la combinación parece necesaria, se debe realizar un cuidadoso control clínico y de glucosa en sangre. No se puede excluir una interacción entre deferasirox y otros sustratos de CYP2C8 como paclitaxel.
No se recomienda el uso concomitante de DEFERASIROX TABLETAS con teofilina y otras sustancias que son metabolizadas predominantemente por CYP1A2 y que tienen un índice terapéutico estrecho (por ejemplo, Clozapina, tizanidina).
No se ha estudiado formalmente la administración concomitante de DEFERASIROX TABLETAS y preparaciones antiácidas que contienen aluminio. Aunque deferasirox tiene una menor afinidad por el aluminio que por el hierro, no se recomienda tomar DEFERASIROX TABLETAS con preparaciones antiácidas que contengan aluminio.

La administración concomitante de DEFERASIROX TABLETAS y vitamina C no se ha estudiado formalmente. Las dosis de vitamina C de hasta 200 mg por día no se han asociado con consecuencias adversas.
No se observó interacción entre DEFERASIROX TABLETAS y digoxina en voluntarios adultos sanos.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría C. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Deferasirox debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.
Lactancia: No se conoce si deferasirox se secreta en la leche materna. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe advertir a las mujeres que no amamanten mientras toman deferasirox.

Efectos en la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos de DEFERASIROX TABLETAS sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Los pacientes que experimenten el efecto adverso poco común de mareos deben tener precaución al conducir o utilizar maquinaria.

Sobredosis:

Se han notificado casos de sobredosis (2-3 veces la dosis prescrita durante varias semanas). Se han tolerado dosis únicas de hasta 80 mg/kg/día en pacientes β-talasémicos con sobrecarga de hierro con náuseas y diarrea. En voluntarios sanos, se toleraron dosis únicas de hasta 40 mg/kg/día. Los signos agudos de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, dolor de cabeza y diarrea.
Tratamiento: inducir el vómito y el lavado gástrico. También administrar tratamiento sintomático según sea necesario.

Propiedades farmacodinámicas:

Código ATC: V03AC03,
Grupo farmacoterapéutico: Varios, Todo el resto de los productos terapéuticos. Agente quelante del hierro.
Deferasirox es un quelante activo por vía oral que es selectivo para el hierro (como Fe^{3+}). Es un ligando tridentado que se une al hierro con alta afinidad en una proporción de 2:1.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción: Deferasirox se absorbe después de la administración oral con tiempos medios hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) de aproximadamente 1,5 a 4 horas. La $C_{máx}$ y el AUC de deferasirox aumentan aproximadamente de forma lineal con la dosis después de la administración única y en condiciones de equilibrio. La exposición al deferasirox aumenta por un factor de acumulación de 1.3 a 2.3 después de múltiples dosis. La biodisponibilidad absoluta (AUC) de deferasirox tabletas para suspensión oral es del 70 % en comparación con una dosis intravenosa. La biodisponibilidad (AUC) de deferasirox aumentó de forma variable cuando se administra con una comida.

Distribución: Deferasirox se enlaza grandemente a proteínas (~99 %) casi exclusivamente a la albúmina sérica. El porcentaje de deferasirox confinado a las células sanguíneas fue del 5 % en humanos. El volumen de distribución en estado estacionario (V_{ss}) de deferasirox es de 14,37 ± 2,69 L en adultos.
Metabolismo: La glucuronidación es la principal vía metabólica del deferasirox, con la posterior excreción biliar. Es probable que se produzca la desconjugación de glucuronidatos en el intestino y la posterior reabsorción (reciclaje enterohepático). Deferasirox es principalmente glucuronidado por UGT1A1 y en menor grado por UGT1A3. El metabolismo de deferasirox catalizado por CYP450 (oxidativo) parece ser menor en los seres humanos (alrededor del 8 %).
Excreción: Deferasirox y sus metabolitos se excretan principalmente (84 % de la dosis) en las heces. La excreción renal de deferasirox y metabolitos es mínima (8 % de la dosis administrada). La vida media de eliminación media ($t_{1/2}$) varió de 8 - 16 horas después de la administración oral.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:
Desechar cualquier remanente no utilizado.
Fecha de aprobación/ revisión del texto: 1 de septiembre de 2021.