

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	DEFERASIROX 500 mg
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta para suspensión oral
<b>Fortaleza:</b>	500 mg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 3 blísteres de PVC ámbar/AL con 10 tabletas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	SGPHARMA PVT.LTD., Mumbai, India.
<b>Fabricante, país:</b>	SGPHARMA PVT.LTD., Thane, India.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-21-077-V03
<b>Fecha de Inscripción:</b>	10 de diciembre de 2021.
<b>Composición:</b>	
Cada tableta contiene:	
Deferasirox	500,0 mg
*Se añade un 7 % de exceso	
Lactosa monohidratada	85,80 mg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30°C. No refrigerar. Protéjase de la luz y la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

DEFERASIROX TABLETAS está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones de sangre frecuentes ( $\geq 7$  ml/kg/mes de concentrado de glóbulos rojos) en pacientes con beta talasemia mayor de 6 años o más.

DEFERASIROX TABLETAS también está indicado 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 ( $\geq 7$  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  $< 50 \times 10^9/l$ .

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.

DEFERASIROX TABLETAS contiene lactosa que está contraindicada en pacientes con galactosemia, síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de lactasa.

**Precauciones:**

General:

Pueden producirse erupciones cutáneas durante el tratamiento con DEFERASIROX TABLETAS. Para las erupciones cutáneas de gravedad leve a moderada, se puede continuar con DEFERASIROX TABLETAS sin ajustar la dosis, ya que la erupción a menudo se resuelve espontáneamente. En casos graves, DEFERASIROX TABLETAS puede interrumpirse. Se puede considerar la reintroducción a una dosis más baja con escalada en combinación con un período corto de administración de esteroides orales.

Pruebas de laboratorio:

La ferritina sérica debe medirse mensualmente 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.

En los estudios clínicos, el coeficiente de correlación entre la ferritina sérica y el LIC fue de 0,63. Por lo tanto, es posible que los cambios en los niveles de ferritina sérica no siempre reflejen de manera confiable los cambios en el LIC.

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

DEFERASIROX TABLETAS 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, en pacientes tratados con DEFERASIROX TABLETAS. Algunos de estos pacientes murieron. La relación de estos episodios con el tratamiento con DEFERASIROX TABLETAS es incierta. La mayoría de estos pacientes tenían trastornos hematológicos preexistentes que con frecuencia se asocian con insuficiencia de la médula ósea. De acuerdo con el tratamiento clínico estándar de tales trastornos hematológicos, los recuentos sanguíneos deben controlarse periódicamente. Se debe considerar la interrupción del tratamiento con DEFERASIROX TABLETAS en pacientes que desarrollen citopenia inexplicable. Se puede considerar la reintroducción de la terapia con DEFERASIROX TABLETAS, una vez que se haya dilucidado la causa de la citopenia

Hipersensibilidad:

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes que reciben DEFERASIROX TABLETAS, y en la mayoría de los casos el inicio de la reacción se produce durante el primer mes de tratamiento. Si las reacciones son graves, se debe suspender la administración de DEFERASIROX TABLETAS e instituir la intervención médica adecuada.

Sentidos especiales:

Se han notificado alteraciones auditivas (pérdida de audición de alta frecuencia, disminución de la audición) y alteraciones oculares (opacidades del cristalino, cataratas, elevaciones de la presión intraocular y trastornos de la retina) con una frecuencia de < 1 % con el tratamiento con DEFERASIROX TABLETAS en los estudios clínicos. Se recomiendan pruebas auditivas y oftálmicas (incluidos exámenes con lámpara de hendidura y fundoscopia dilatada) antes de iniciar el tratamiento con DEFERASIROX TABLETAS y posteriormente a

intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan alteraciones, se debe considerar la reducción o interrupción de la dosis.

**Efectos indeseables:**

Las reacciones más frecuentes notificadas durante el tratamiento crónico con DEFERASIROX TABLETAS 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 %). Ha habido informes posteriores a la comercialización de insuficiencia hepática en pacientes tratados con DEFERASIROX TABLETAS. 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) en pacientes tratados con DEFERASIROX TABLETAS.

Eventos adversos en ensayos clínicos:

Los datos de la Tabla 1 muestran los eventos adversos, independientemente de la causalidad, que ocurrieron en > 5 % de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento en el estudio de eficacia primario 0107 en el que 296 pacientes con  $\beta$ -talasemia fueron tratados con DEFERASIROX TABLETAS y 290 pacientes recibieron deferoxamina como tratamiento activo comparable.

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

<b>Término preferido</b>	<b>DEFERASIROX TABLETAS</b> <b>N = 296</b> <b>n (%)</b>	<b>Desferrioxamina</b> <b>N = 290</b> <b>n (%)</b>
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'

El tipo y la frecuencia de los eventos adversos observados en pacientes con enfermedad de anemias drepanocítica y otra infrecuentes eran similares a éstos observados en pacientes con  $\beta$ -talasemia. El perfil de evento adverso en pacientes < 16 años de edad era similar a lo observado en adultos, sin considerar estado de enfermedad.

En pacientes adultos de 49 años de edad con  $\beta$ -talasemia tratados por más de 1 año y hasta 3 años, el tipo y la frecuencia de los eventos adversos fueron similares a lo observado en pacientes tratados por hasta 1 año.

Reacciones adversas con relación al producto:

Las siguientes reacciones adversas del fármaco, listadas en la Tabla 2, han sido reportadas en ensayos clínicos seguidas al tratamiento con DEFERASIROX TABLETAS. Las reacciones adversas son clasificadas utilizando en la siguiente convención:

*muy frecuentes* ( $\geq 1/10$ ); *frecuentes* ( $\geq 1/100$ , < 1/10); *poco frecuente* ( $\geq 1/1,000$ , < 1/100); *rara* ( $\geq 1/10,000$ , < 1/1,000); *muy rara* (< 1/10,000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden de gravedad decreciente.

## **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 de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes : erupción cutánea, prurito

Poco frecuentes: trastorno de la pigmentación.

Raras: eritema multiforme.

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

Las reacciones adversas notificadas espontáneamente, presentadas en la Tabla 3, se informan de manera voluntaria y no siempre es posible establecer de manera confiable la frecuencia o una relación causal con la exposición al fármaco.

### **Tabla 3 Reacciones adversas al fármaco derivadas de notificaciones espontáneas**

Trastornos renales y urinarios

insuficiencia renal aguda (sobre todo la creatinina sérica aumenta  $\geq 2$  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	<i>vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia.</i>
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 en pacientes tratados con DEFERASIROX TABLETAS. 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 en pacientes tratados con DEFERASIROX TABLETAS. 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:**

Administración:

DEFERASIROX TABLETAS son para suspensión oral.

Modo de administración:

DEFERASIROX TABLETAS debe tomarse una vez al día con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de las comidas, preferiblemente a la misma hora todos los días.

Las tabletas se dispersan revolviendo en un vaso de agua o jugo de naranja o manzana (100 a 200 ml) hasta obtener una suspensión fina. Después de ingerir la suspensión, cualquier residuo debe suspenderse en un pequeño volumen de agua o jugo y tragarse. Las tabletas no deben masticarse ni tragarse enteras.

Dosis:

El tratamiento con DEFERASIROX TABLETAS 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 que el tratamiento se inicie después de la transfusión de aproximadamente 20 unidades (aproximadamente 100 ml/kg) de concentrado de glóbulos rojos o cuando exista evidencia del seguimiento clínico 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.

Los objetivos de la terapia de quelación del hierro son eliminar la cantidad de hierro administrada en las transfusiones y, según sea necesario, reducir la carga de hierro existente

Dosis inicial:

La dosis diaria inicial recomendada de DEFERASIROX TABLETAS es 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.

Para los pacientes que ya están bien controlados con el tratamiento con deferoxamina, se podría considerar una dosis inicial de DEFERASIROX TABLETAS que es numéricamente la mitad de la dosis de deferoxamina (por ejemplo, un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días a la semana (o equivalente) podría transferirse a una dosis diaria inicial de 20 mg/kg/día de DEFERASIROX TABLETAS. Cuando esto da como resultado una dosis diaria inferior a 20 mg/kg de peso corporal, se debe controlar la respuesta del paciente y se debe considerar un aumento de la dosis si no se obtiene una eficacia suficiente.

#### Dosis de Mantenimiento:

Se recomienda controlar la ferritina sérica todos los meses y ajustar la dosis de DEFERASIROX TABLETAS, si es necesario, cada 3 a 6 meses según las tendencias de la ferritina sérica. Los ajustes de dosis se pueden realizar en pasos de 5 a 10 mg/kg y deben adaptarse 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 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:

DEFERASIROX TABLETAS 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 DEFERASIROX TABLETAS 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 DEFERASIROX TABLETAS 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.

La administración concomitante de DEFERASIROX TABLETAS con sustancias que tienen un potencial ulcerogénico conocido, tales como los AINE (incluido el ácido acetilsalicílico en dosis altas), los corticosteroides o los bisfosfonatos orales puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal. La administración concomitante de DEFERASIROX TABLETAS con anticoagulantes también puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Se requiere un estrecho seguimiento clínico cuando deferasirox se combina con estas sustancias.

La biodisponibilidad de deferasirox aumentó de forma variable cuando se administró junto con alimentos. Por lo tanto, DEFERASIROX TABLETAS debe tomarse con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de las comidas, preferiblemente a la misma hora todos los días.

El metabolismo del deferasirox depende de las enzimas UGT. En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de DEFERASIROX TABLETAS (dosis única de 30 mg/kg) y el potente inductor de UGT, rifampicina, (dosis repetida de 600 mg/día) resultó en una disminución de la exposición a deferasirox en un 44 % (90 % CI : 37 % - 51 %). Por tanto, el uso concomitante de DEFERASIROX TABLETAS con inductores potentes de UGT (por ejemplo : rifampicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede provocar una disminución de la eficacia de DEFERASIROX TABLETAS. La ferritina sérica del paciente debe controlarse durante y después de la combinación, y la dosis de DEFERASIROX TABLETAS debe ajustarse si es necesario.

La colestiramina redujo significativamente la exposición al deferasirox en un estudio mecanicista para determinar el grado de reciclaje enterohepático.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de DEFERASIROX TABLETAS y midazolam (un sustrato de CYP3A4) resultó en una disminución de la exposición al midazolam en un 17 % (CI del 90 % : 8 % - 26 %). En el entorno clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por tanto, 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).

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como inhibidor moderado de CYP2C8 (30 mg/kg al día), con repaglinida, un sustrato de CYP2C8, administrado en una dosis única de 0,5 mg de repaglinida incrementó el AUC y la  $C_{max}$  aproximadamente 2,3 veces (CI del 90 % [2,03 - 2,63]) y 1,6 veces (CI del 90 % [1,42 - 1,84]), respectivamente. Dado que no se ha establecido la interacción con dosis superiores a 0,5 mg de repaglinida, 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.

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de DEFERASIROX TABLETAS como inhibidor de CYP1A2 (dosis repetida de 30 mg/kg/día) y teofilina sustrato de CYP1A2 (dosis única de 120 mg) resultó en un aumento del AUC de teofilina en un 84 % (CI del 90 % : 73 % a 95 %). La  $C_{max}$  de dosis única no se vio afectada, pero se espera que ocurra un aumento de la  $C_{max}$  de teofilina con la dosificación crónica. Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de DEFERASIROX TABLETAS con teofilina. Si DEFERASIROX TABLETAS y teofilina se utilizan concomitantemente, se debe considerar el monitoreo de la concentración de teofilina y la reducción de la dosis de teofilina. No se puede excluir una interacción entre DEFERASIROX TABLETAS y otros sustratos de CYP1A2. Para las sustancias que son metabolizadas predominantemente por CYP1A2 y que tienen un índice terapéutico estrecho (por ejemplo Clozapina, tizanidina), se aplican las mismas recomendaciones que para la teofilina.

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

Deferasirox no fue teratogénico en ratas o conejos tratados con dosis superiores a las dosis máximas toleradas. Se observaron alteraciones del desarrollo fetal y un aumento de las variaciones esqueléticas en ratas con una dosis maternotóxica de 100 mg/kg/día que alcanzó una exposición al fármaco (AUC plasmática) similar al valor máximo en humanos. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo fetal en conejos con una dosis maternotóxica de 50 mg/kg/día que logró una exposición al fármaco de aproximadamente el 30 % del valor humano máximo. El tratamiento de ratas con una dosis maternotóxica de 90 mg/kg/día desde el comienzo de la gestación hasta el final de la lactancia dio como resultado un aumento de las crías muertas y una reducción del peso al nacer de las crías. No se observó ningún efecto con 30 mg/kg/día lo que propició una exposición al fármaco de aproximadamente el 20 % del valor humano máximo.

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. En un estudio con animales, deferasirox estaba presente en la leche de ratas en concentraciones más altas que en el plasma materno. Dado que muchos fármacos se excretan en la leche materna, se debe advertir a las mujeres que no amamenten mientras toman deferasirox.

#### **Efectos sobre 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). En un caso, esto resultó en hepatitis que se resolvió sin consecuencias a largo plazo después de una interrupción de la dosis. Se han tolerado dosis únicas de hasta 80 mg/kg/día en pacientes  $\beta$ -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 DE LA SOBREDOSIS:**

No existe un antídoto específico para DEFERASIROX TABLETAS. En caso de sobredosis, inducir el vómito y el lavado gástrico. También administrar tratamiento sintomático según sea necesario.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

Código ATC: V03AC03

Grupo farmacoterapéutico: V: Varios, V03: Todo el resto de los productos terapéuticos, V03A: Todo el resto de los productos terapéuticos, V03AC: Agentes quelantes del hierro

Deferasirox es un quelante activo por vía oral que es selectivo para el hierro (como  $\text{Fe}^{3+}$ ). Es un ligando tridentado que se une al hierro con alta afinidad en una proporción de 2: 1. Aunque deferasirox tiene una afinidad muy baja por el zinc y el cobre, existen disminuciones variables en la concentración sérica de estos metales traza después de la administración de deferasirox. La importancia clínica de estas disminuciones es incierta.

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

##### **Absorción:**

Deferasirox se absorbe después de la administración oral con tiempos medios hasta la concentración plasmática máxima ( $t_{\text{max}}$ ) de aproximadamente 1,5 a 4 horas. La  $C_{\text{máx}}$  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 ( $V_{\text{ss}}$ ) de deferasirox es de  $14,37 \pm 2,69$  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 %). La desconjugación de los metabolitos de glucurónidos en el intestino y su posterior reabsorción (reciclaje enterohepático) se confirmó en un estudio de voluntarios sanos en el que la administración de colestiramina 12 g dos veces al día (se une fuertemente a deferasirox y sus conjugados) 4 y 10 horas después de una dosis única de deferasirox resultó en una disminución del 45 % en la exposición a deferasirox (AUC) al interferir con el reciclaje enterohepático de deferasirox.

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:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 10 de diciembre de 2021.