Venta bajo receta
Industria Argentina

DEFERADE®

DEFERASIROX 125 mg, 250 mg y 500 mg

Comprimidos dispersables

COMPOSICIÓN
Cada comprimido dispersable de ***DEFERADE® 125 mg*** contiene: Deferasirox 125 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, crospovidona, celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.
Cada comprimido dispersable de ***DEFERADE® 250 mg*** contiene: Deferasirox 250 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, crospovidona, celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.
Cada comprimido dispersable de ***DEFERADE® 500 mg*** contiene: Deferasirox 500 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, crospovidona, celulosa microcristalina, povidona, lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Agente quelante de hierro.
Código ATC: V03AC03

INDICACIONES
DEFERADE® 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.
DEFERADE® 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:
- 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,
- Pacientes adultos y pacientes pediátricos de edad igual o superior a 2 años, con beta talasemia mayor con Sobrecarga Férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes (< 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes)
- Pacientes adultos y pacientes pediátricos de edad igual o superior a 2 años con otras anemias.

DEFERADE® 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.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
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. Deferasirox promueve la excreción de hierro, principalmente por las heces. Deferasirox presenta una baja afinidad por zinc y cobre, y no produce niveles constantes bajos en suero de estos metales.
Propiedades farmacodinámicas
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.
Se ha investigado Deferasirox en 411 adultos (edad ≥ 16 años) y 292 pacientes pediátricos (edad 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, 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 monitorear la respuesta al tratamiento. Datos clínicos limitados (29 pacientes con función cardíaca 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).
El análisis principal del estudio comparativo pivotal en 586 pacientes con beta talasemia y Sobrecarga Férrica por transfusiones no demostró la no inferioridad de los comprimidos dispersables de Deferasirox 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 comprimidos dispersables de Deferasirox (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 comprimidos dispersables de Deferasirox (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 preestudio incluso si ésta era mayor a la dosis especificada en el protocolo. Cincuenta y seis pacientes por debajo de 6 años participaron en este estudio pivotal, 28 de los cuales recibieron comprimidos dispersables de Deferasirox.
A partir de los estudios preclínicos y clínicos se observó que Deferasirox podría ser tan activo como deferoxamina cuando se utilizaba en una proporción de dosis de 2:1 (una dosis de comprimidos dispersables de Deferasirox que sea numéricamente la mitad 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, la administración de comprimidos dispersables de Deferasirox, 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.
En un estudio observacional de 5 años con 267 niños, de entre 2 años a menos de 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 menos de 6 años de edad, comparado con la población adulta o pacientes pediátricos más mayores, incluyendo el aumento de creatinina en más del 33% y por encima del límite superior de la normalidad en más de 2 ocasiones consecutivas (3,1%), y la elevación de alanina aminotransferasa (ALT) en más de 5 veces el límite superior de la normalidad (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 pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y Sobrecarga Férrica, se evaluó el tratamiento con Deferasirox 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 (dosis iniciales de comprimidos dispersables 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 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 µg/l en pacientes tratados con comprimidos dispersables de Deferasirox (dosis inicial de 10 mg/kg/día) y aumentó 115 µg/l en pacientes tratados con placebo (p<0,001).

FARMACOCINÉTICA
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 exposición total (AUC) fue de aproximadamente el doble cuando se tomó con un desayuno de alto contenido en grasa (contenido de grasa > 50% de calorías) y de un 50% cuando se tomó con un desayuno estándar. La biodisponibilidad (AUC) de Deferasirox aumentó ligeramente (aprox. 13-25%) cuando se administró 30 minutos antes de las comidas con un contenido normal o alto de grasa.
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.
Metabolismo
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 ($t_{½}$) 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.
Farmacocinética poblacional
Pacientes con insuficiencia renal
No se ha estudiado la farmacocinética de Deferasirox en pacientes con alteración renal.
Pacientes con insuficiencia hepática
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 aumentó en 2,8 veces en un individuo con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y PRECAUCIONES***).
Pacientes de edad avanzada
No se ha estudiado la farmacocinética de Deferasirox en pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años).
Población pediátrica
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 clearance 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
El tratamiento con ***DEFERADE®*** debe ser iniciado y mantenerse por un médico especializado en el tratamiento de la Sobrecarga Férrica Crónica.
DEFERADE® se administra por vía oral y, se debe tomar una vez al día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, preferentemente a la misma hora cada día (ver ***PRECAUCIONES y FARMACOCINÉTICA***).
Los comprimidos dispersables deben disolverse removiéndolos en un vaso de agua o jugo de naranja o de manzana (100 a 200 ml) hasta que se obtenga una suspensión fina. Una vez disuelta la totalidad de la dosis, la solución resultante debe ser ingerida **inmediatamente**. Después de beber la suspensión, se debe volver a disolver los restos del medicamento con una pequeña cantidad de agua o jugo y beberse **inmediatamente**.
No se recomienda la dispersión en bebidas carbonatadas o en leche, debido a la formación de espuma y a una dispersión lenta, respectivamente.
Los comprimidos dispersables no se deben masticar ni tragar enteros.
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 del monitoreo clínico (p.ej.: ferritina sérica > 1.000 microgramos/l). Las dosis (en mg/kg) de los comprimidos dispersables, deben ser calculadas y redondeadas al tamaño del comprimido entero más próximo.
Los objetivos de la terapia quelante del hierro consisten en eliminar la cantidad de hierro administrada en las transfusiones y, en caso necesario, reducir la carga de hierro existente.

Tabla 1: Dosis recomendada para la sobrecarga de hierro transfusional

	Comprimidos dispersables	Transfusiones		Ferritina sérica
Dosis inicial	20 mg/kg/día	Tras 20 unidades (unos 100 ml/kg) de CH	o	>1.000 µg/l
Dosis inicial alternativa	30 mg/kg/día	> 14 ml/kg/mes de CH (aprox. > 4 unidades/ mes para un adulto)		
	10 mg/kg/día	< 7 ml/kg/mes de CH (aprox. < 2 unidades/ mes para un adulto)		
Para pacientes controlados con deferoxamina	La mitad de la dosis de deferoxamina			
Control				**Mensual**
Rango objetivo				**500 – 1.000 µg/l**
Ajuste de la dosis (cada 3-6 meses)				
Aumenta	5 -10 mg/kg/día Hasta 40 mg/kg/día			> 2.500 µg/l
Disminuye	5 -10 mg/kg/día			< 2.500 µg/l
	En pacientes tratados con dosis > 30 mg/kg/día Cuando se alcanza el objetivo			500 – 1.000 µg/l
Dosis máxima	**40 mg/kg/día**			
Considerar interrupción				**< 500 µg/l**

Dosis inicial
La dosis diaria recomendada de ***DEFERADE®*** (en comprimidos dispersables) es de 20 mg/kg de peso corporal.
Se puede considerar una dosis diaria inicial de 30 mg/kg 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 10 mg/kg 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 ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
Para los pacientes que estén adecuadamente controlados en tratamiento con deferoxamina, puede considerarse una dosis inicial de ***DEFERADE®*** (en comprimidos dispersables) que sea numéricamente la mitad 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 20 mg/kg/día de ***DEFERADE®***, en comprimidos dispersables. Cuando esto suponga una dosis diaria inferior a 20 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 ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
Ajuste de dosis
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar la dosis de ***DEFERADE®***, cada 3 ó 6 meses, en base a la tendencia mostrada por la ferritina sérica. Los ajustes de dosis pueden realizarse por pasos de 5 a 10 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 30 mg/kg (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente superiores a 2.500 µg/l y que no muestran una tendencia a disminuir con el tiempo), pueden considerarse dosis de hasta 40 mg/kg. Actualmente se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad a largo plazo con el uso de ***DEFERADE®*** (en 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 30 mg/kg sólo se consigue un control muy pobre de la hemosiderosis, un mayor aumento de dosis (hasta un máximo de 40 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 30 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 40 mg/kg pues existe sólo experiencia limitada con dosis superiores.
En pacientes tratados con dosis superiores a 30 mg/kg, deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 5 a 10 mg/kg cuando se consigue el control (p.ej. niveles de ferritina sérica persistentemente inferiores a 2.500 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 µg/l), deben considerarse reducciones de dosis en pasos de 5 a 10 mg/kg para mantener los niveles de ferritina dentro del rango objetivo. Si la ferritina sérica disminuye de forma mantenida por debajo de 500 microgramos/l, debe considerarse la interrupción del tratamiento (ver ***ADVERTENCIAS***).
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 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.

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

	Comprimidos dispersables	Concentración de hierro en hígado (CHH)*		Ferritina sérica
Dosis inicial	10 mg/kg/día	≥ 5 mg Fe/g ps	o	> 800 µg/l
Control				**Mensual**
Ajuste de la dosis (cada 3 a 6 meses)				
Aumenta	5 -10 mg/kg/día	≥ 7 mg Fe/g ps	o	> 2.000 µg/l
Disminuye	5 -10 mg/kg/día	< 7 mg Fe/g ps	o	≤ 2.000 µg/l
Dosis máxima	**20 mg/kg/día** **10 mg/kg/día** Para adultos Para pacientes pediátricos	No evaluado	y	≤ 2.000 µg/l
Interrupción		**< 3 mg Fe/d ps**	**o**	**< 300 µg/l**
Retratamiento		**No recomendado**		

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

Dosis inicial
La dosis diaria inicial recomendada de ***DEFERADE®*** (en comprimidos dispersables) en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones es 10 mg/kg de peso corporal.
Ajuste de dosis
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica. Después de cada 3 a 6 meses de tratamiento, se debe considerar un aumento de dosis en incrementos de 5 a 10 mg/kg si la CHH del paciente es ≥ 7 mg Fe/g ps, o si la ferritina sérica es > 2.000 µg/l de forma mantenida y no muestra una tendencia a disminuir, y el paciente tolera correctamente el medicamento. No se recomiendan dosis por encima de 20 mg/kg porque no existe experiencia con dosis superiores a este nivel en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.
En los pacientes en los que no se evalúa la CHH y la ferritina sérica es ≤ 2.000 µg/l, la dosis no debe superar los 10 mg/kg. Para pacientes en los que se aumentó la dosis a > 10 mg/kg, se recomienda una reducción de dosis a 10 mg/kg o inferior cuando la CHH es < 7 mg Fe/g ps o la ferritina sérica es ≤ 2.000 µg/l.
Interrupción de tratamiento
Una vez que se alcanza un nivel de hierro corporal satisfactorio (CHH < 3 mg Fe/g ps o ferritina sérica < 300 µg/l), se deberá interrumpir el tratamiento. No existen datos disponibles sobre el retratamiento de pacientes que acumulan nuevamente hierro después de haber alcanzado un nivel satisfactorio de hierro corporal y por lo tanto no se puede recomendar el retratamiento.
Posología en 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.
Pacientes con insuficiencia hepática
No se recomienda la administración de ***DEFERADE®*** 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 de 50% (ver ***PRECAUCIONES y FARMACOCINÉTICA***), y ***DEFERADE®*** 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 ***PRECAUCIONES***).
Pacientes con insuficiencia renal
DEFERADE® no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal y está contraindicado su uso en pacientes con un clearance de creatinina estimado inferior a 60 ml/min (ver ***CONTRAINDICACIONES y PRECAUCIONES***).
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. Al calcular la dosis deben tenerse en cuenta los cambios de peso de los pacientes pediátricos con el paso del tiempo.
En niños con Sobrecarga Férrica transfusional de 2 a 5 años, la exposición es menor que en adultos (ver ***FARMACOCINÉTICA***). 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 no debe superar a 10 mg/kg. En estos pacientes, es necesario un monitoreo más estrecho de la CHH y la ferritina sérica a fin de evitar una sobrequelación: además de las valoraciones de ferritina sérica mensuales, se debe monitorear la CHH cada tres meses cuando la ferritina sérica es ≤ 800 µg/l.
Niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ***DEFERADE®*** en niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad. No se dispone de datos.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes que componen ***DEFERADE®***.
Combinación con otros tratamientos quelantes de hierro ya que no se ha establecido la seguridad de estas combinaciones (ver ***PRECAUCIONES - Interacciones con otros medicamentos***).
Pacientes con clearance de creatinina estimado inferior a 60 ml/min.

ADVERTENCIAS
En pacientes con una esperanza de vida corta (p.ej. síndromes mielodisplásicos de alto riesgo), especialmente cuando las comorbilidades 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.
Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN***). Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continua por debajo de 500 µg/l (en Sobrecarga Férrica transfusional) o por debajo de 300 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.
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 ***REACCIONES ADVERSAS***). 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 e iniciar rápidamente una evaluación adicional y un tratamiento si se sospecha que existe una reacción adversa gastrointestinal grave. Se debe prestar especial atención a los pacientes que estén tomando Deferasirox junto con otras sustancias con potencial ulcerogénico conocido, como AINEs, corticosteroides o bifosfonatos orales, en pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y en pacientes con recuentos de plaquetas por debajo de 50.000/mm³ (50 x 10⁹/l) (ver ***PRECAUCIONES - Interacciones con otros medicamentos***).
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 período de administración de esteroides orales. Se han notificado casos de síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) tras la comercialización. No se puede excluir el riesgo de otras reacciones cutáneas más graves incluyendo, DRESS (reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos). Si se sospecha la existencia de SSJ o cualquier otra reacción cutánea grave, se debe interrumpir el tratamiento con Deferasirox inmediatamente y no se debe reintroducir el medicamento.
Reacciones de hipersensibilidad
Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con Deferasirox, que en la mayoría de los casos se inician dentro del primer mes de tratamiento (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). Si aparecen estas reacciones, debe interrumpirse el trata-miento 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 sufrir un shock anafiláctico (ver ***CONTRAINDICACIONES***).

Visión y audición
Se han notificado trastornos auditivos (disminución de la audición) y oculares (opacidades del cristalino) (ver ***REACCIONES ADVERSAS***). 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.
Disfunción cardíaca
La disfunción cardíaca es una complicación conocida de la Sobrecarga Férrica grave. Se deberá controlar la función cardíaca en pacientes con Sobrecarga Férrica grave durante el tratamiento a largo plazo con Deferasirox.
Excipientes
Los comprimidos dispersables de Deferasirox contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o mala absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

PRECAUCIONES
Insuficiencia 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 ***REACCIONES ADVERSAS***). En algunos casos posautorización, 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 de 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 (en comprimidos dispersables) por encima de 30 mg/kg, no puede excluirse un aumento de riesgo de reacciones adversas renales con dosis de Deferasirox (en comprimidos dispersables) superiores a 30 mg/kg.
Se recomienda realizar una determinación de la creatinina sérica por duplicado antes de iniciar el tratamiento. La creatinina sérica, el clearance 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, 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 dia-rrea, o enfermedades en las cuales el desequilibrio ácido-base es una complicación conocida. El equilibrio ácido-base se debe monitorear según esté indicado clínicamente en estas poblaciones. La interrupción del tratamiento con Deferasirox se debe considerar en pacientes que desarrollen acidosis metabólica.

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

	Creatinina sérica		Clearance de creatinina
Antes del tratamiento	Dos veces (2x)	y	Una vez (1x)
Contraindicado			**< 60ml/min**
Control Primer mes al inicio del tratamiento o cambio de dosis	Semanal	y	Semanal
Después	Mensual	y	Mensual
Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/día, *si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se puede atribuir a otras causas.*			
Pacientes adultos	> 33% por encima de lamedia del pretratamiento	y	Disminuye < LIN* (< 90 ml/min)
Pacientes pediátricos	> LSN** para la edad	y/o	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 pretratamiento	y/o	Disminuye <LIN* (< 90 ml/min)

* LIN: límite inferior de la normalidad.
** LSN: límite superior de la normalidad.

Debe iniciarse el tratamiento en función de las circunstancias clínicas individuales.
También se debe considerar reducir la dosis o interrumpir 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, aminoaciduria (controlado según necesidad)
Se ha notificado tubulopatía renal, principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con Deferasirox. Se debe remitir a los pacientes al nefrólogo y se debe considerar realizar exploraciones complementarias adicionales (como biopsia renal) si, a pesar de la reducción de la dosis e interrupción del tratamiento:
• La creatinina sérica sigue siendo elevada y,
• Continúan las anormalidades en los niveles de la función renal (p.ej. proteinuria, Síndrome de Fanconi)
Insuficiencia hepática
Se han observado aumentos en las pruebas de función hepática en pacientes tratados con Deferasirox. Después de la comercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática, en algunos casos con desenlace mortal, en pacientes tratados con Deferasirox. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática provenían de pacientes con enfermedades significativas, incluyendo cirrosis hepática previa. Sin embargo, no se puede excluir que Deferasirox tenga un papel como factor contribuyente o agravante (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).
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 ***FARMACOCINÉTICA***).

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 y durante el primer mes del tratamiento y durante el primer mes después de una modificación de la dosis.
Clearance de creatinina y/o cistatina C plasmática	Antes del tratamiento. Semanalmente durante el primer mes de tratamiento y durante el primer mes tras la modificación de dosis. 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, aminoaciduria)	Según sea necesario
Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina sérica	Antes del tratamiento. Cada 2 semanas durante el primer mes de tratamiento. Mensualmente después.
Pruebas auditivas y oftalmológicas	Antes del tratamiento. Anualmente depués.
Peso corporal, altura y desarrollo sexual	Antes del tratamiento. Anualmente en pacientes pediátricos.

Interacciones con otros medicamentos
No se ha establecido la seguridad de Deferasirox (en comprimidos dispersables) en combinación con otros quelantes de hierro. Por lo tanto no debe combinarse con otros tratamientos quelantes de hierro (ver ***CONTRAINDICACIONES***).
Interacción con la comida
La biodisponibilidad de Deferasirox aumentó en grado variable cuando se administró con alimentos. Por lo tanto, Deferasirox comprimidos dispersables debe tomarse con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer y preferentemente a la misma hora cada día (ver ***POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN y FARMACOCINÉTICA***).
Medicamentos que pueden disminuir la exposición a Deferasirox
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, 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, fenitoína, 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 colestiramina redujo de forma significativa la exposición de Deferasirox en un estudio mecanístico para determinar el grado de reciclaje enterohepático (ver ***FARMACOCINÉTICA***).
Interacción con midazolam y otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4
En un ensayo con voluntarios sanos, la administración concomitante de Deferasirox en comprimidos dispersables y midazolam (un sustrato de CYP3A4) provocó una disminución de un 17% en la exposición a midazolam (IC 80%: 8%-26%). En el contexto clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por lo tanto, 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, 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. 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, 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 bifosfonatos orales, puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (ver ***ADVERTENCIAS***). 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.
Pacientes con edad avanzada
Deberá prestarse especial atención en pacientes de edad avanzada debido a una mayor frecuencia de reacciones adversas (en particular, diarrea).
Población pediátrica
Los datos en niños con talasemia no dependiente de transfusiones son muy limitados (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***). 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.
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 ***REACCIONES ADVERSAS***). 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).
Fertilidad, Embarazo y Lactancia
Embarazo
No se dispone de datos clínicos sobre embarazos de riesgo para Deferasirox. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción a dosis tóxicas para la madre (ver ***Datos preclínicos de seguridad***). 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 ***Interacciones con otros medicamentos***). 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 ***Datos preclínicos de seguridad***).
Datos preclínicos de 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.
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+/- heterocigóticos 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.
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 máquinas (ver ***REACCIONES ADVERSAS***).

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas notificadas de forma más frecuente durante el tratamiento crónico con Deferasirox 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 clearance de creatinina medio tanto en niños como en adultos con beta talasemia y con sobrecarga de hierro, pero esta disminución no siguió en los siguientes años de tratamiento. Se han notificado elevación de las transaminasas hepáticas. Se recomienda seguir un programa para controlar los parámetros renales y de seguridad. Los trastornos auditivos (disminución de la audición) y oculares (opacidades en el cristalino) son poco frecuentes, pero se recomienda hacer un examen anual (ver ***ADVERTENCIAS***).
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) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5: Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia

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 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 del laberinto	
Poco frecuentes	Sordera
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	Dolor laríngeo
Trastornos gastrointestinales	
Frecuentes	Diarrea, constipación, 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 gastrointestinal1, pancreatitis aguda[1]
Trastornos hepatobiliares	
Frecuentes	Aumento de transaminasas
Poco frecuentes	Hepatitis, colelitiasis
Frecuencia no conocida	Insuficiencia hepática[1]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	Erupción, prurito
Poco frecuentes	Trastornos de la pigmentación
Frecuencia no conocida	Síndrome de Stevens-Johnson[1], vasculitis por hipersensibilidad[1], urticaria[1], eritema multiforme[1], alopecia[1], necrólisis epidérmica tóxica (NET)[1]
Trastornos renales y urinarios	
Muy frecuentes	Aumento de creatinina sérica
Frecuentes	Proteinuria
Poco frecuentes	Trastorno tubular renal (síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria
Frecuencia no conocida	Insuficiencia renal aguda[1], 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 poscomercialización. Provienen de informes espontáneos para los cuales no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia a la relación causal con la exposición al fármaco.

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 poscomercialización, se han notificado casos de insuficiencia hepática con Deferasirox (en comprimidos dispersables), algunas veces con desenlace fatal, principalmente en pacientes con cirrosis hepática previa (ver ***PRECAUCIONES***). 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 ***PRECAUCIONES***). 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 ***PRECAUCIONES***).
Clearance de la creatinina en la Sobrecarga Férrica transfusional
En un metaanálisis retrospectivo de 2.102 pacientes adultos y pediátricos con beta talasemia con Sobrecarga Férrica transfusional tratados con comprimidos dispersables de Deferasirox en dos ensayos clínicos aleatorizados y en cuatro estudios abiertos de hasta cinco años de duración, se observó una disminución media del clearance 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 niños 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 clearance 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 síndromes 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 clearance 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 de la normalidad, se notificaron en el 1,8% de los pacientes.

Reacciones adversas en poblaciones especiales
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 ***PRECAUCIONES***).
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 poscomercialización, han aparecido una alta proporción de casos de acidosis metabólica en niños en el contexto de síndrome de Fanconi.
Se ha notificado pancreatitis aguda, fundamentalmente en niños y adolescentes.

SOBREDOSIFICACIÓN
Se han notificado casos de sobredosis (2-3 veces la dosis prescrita durante varias semanas). En un caso, tuvo como consecuencia una hepatitis subclínica que se resolvió después de la interrupción de la dosis. Dosis únicas de 80 mg/kg de Deferasirox en comprimidos dispersables en pacientes talasémicos con Sobrecarga Férrica causaron náuseas y diarrea leves.
Signos agudos de sobredosis pueden incluir náuseas, vómitos, cefalea y diarrea. La sobredosis se puede tratar mediante inducción de la emesis o lavado gástrico y con un tratamiento sintomático.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN
DEFERADE®/DEFERASIROX 125 mg, 250 mg y 500 mg: Envases conteniendo 28 comprimidos dispersables.
CONSERVACIÓN
Conservar en su envase original a temperatura ambiente menor a 25ºC y protegido de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 58506
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.
Elaborado en: Santa Rosa 3676, San Fernando, Provincia de Buenos Aires, República Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Fecha de Emisión: Noviembre 2017 5179-1-D/0117

240 x 450mm