

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Deferasirox Mylan 180 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Deferasirox Mylan 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Deferasirox Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

Deferasirox Mylan 180 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

Deferasirox Mylan 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Deferasirox Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película de color melocotón, ovalados, biconvexos y grabados (con una [∩] en una cara y DF en la otra).

Dimensiones aproximadas del comprimido 10,00 mm × 4,5 mm.

Deferasirox Mylan 180 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película de color melocotón, ovalados, biconvexos y grabados (con una [∩] en una cara y DF 1 en la otra).

Dimensiones aproximadas del comprimido 12,8 mm × 6,00 mm.

Deferasirox Mylan 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG

Comprimidos recubiertos con película de color melocotón, ovalados, biconvexos y grabados (con una [∩] en una cara y DF 2 en la otra).

Dimensiones aproximadas del comprimido 17 mm × 6,7 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Deferasirox Mylan está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (≥ 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

Deferasirox Mylan también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga férrica crónica debida a transfusiones sanguíneas en casos en los que el tratamiento con deferoxamina esté contraindicado o no sea adecuado en los siguientes grupos de pacientes:

- en pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas frecuentes (≥ 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de 2 a 5 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con beta talasemia mayor con sobrecarga férrica debida a transfusiones sanguíneas poco frecuentes (< 7 ml/kg/mes de concentrado de hematíes) de edad igual o superior a 2 años,
- en adultos y pacientes pediátricos con otras anemias de edad igual o superior a 2 años.

Deferasirox Mylan también está indicado para el tratamiento de 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.

4.2 Posología y forma de administración

Todas las referencias a la formulación en comprimidos dispersables que figuran en la ficha técnica o el resumen de las características del producto se refieren a medicamentos de diferentes titulares de la autorización de comercialización con formulaciones de comprimidos dispersables del principio activo deferasirox..

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

Posología

Sobrecarga férrica transfusional

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

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

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

En la UE, los medicamentos que contienen deferasirox están disponibles como comprimidos recubiertos con película y como comprimidos dispersables comercializados bajo diferentes nombres comerciales como alternativas genéricas. Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos, se necesita una dosis un 30% menor de comprimidos recubiertos con película en comparación con la dosis recomendada para los comprimidos dispersables (ver sección 5.1).

Tabla 1 Dosis recomendada para la sobrecarga de hierro transfusional

| | Comprimidos recubiertos con película | Transfusiones | Ferritina sérica |
|---|---|---|-------------------------|
| Dosis inicial | 14 mg/kg/día | Tras 20 unidades (unos 100 ml/kg) de CH | > 1.000 µg/l |
| Dosis inicial alternativa | 21 mg/kg/día | > 14 ml/kg/mes de CH (aprox. > 4 unidades/mes para un adulto) | |
| | 7 mg/kg/día | < 7 ml/kg/mes de CH (aprox. < 2 unidades/mes para un adulto) | |
| Para pacientes controlados con deferoxamina | Una tercera parte de la dosis de deferoxamina | | |
| Control | | | Mensual |
| Rango objetivo | | | 500–1.000 µg/l |
| Ajuste de dosis (cada 3–6 meses) | Aumenta 3,5–7 mg/kg/día Hasta 28 mg/kg/día | | > 2.500 µg/l |
| | Disminuye 3,5–7 mg/kg/día En pacientes tratados con dosis > 21 mg/kg/día | | < 2.500 µg/l |
| | – Cuando se alcanza el objetivo | | 500–1.000 µg/l |
| Dosis máxima | 28 mg/kg/día | | |
| Considerar interrupción | | | < 500 µg/l |

Dosis inicial

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

Se puede considerar una dosis diaria inicial de 21 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 7 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). Se deberá controlar la respuesta del paciente y considerar la necesidad de un aumento de dosis si no se obtiene la eficacia suficiente (ver sección 5.1).

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

Ajuste de dosis

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar la dosis de Deferasirox, cada 3 o 6 meses, en base a la tendencia mostrada por la ferritina sérica. Los ajustes de dosis pueden realizarse por pasos de 3,5 a 7 mg/kg y se deben adaptar a la respuesta individual del paciente y a los objetivos terapéuticos (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). En pacientes no controlados adecuadamente con dosis de 21 mg/kg (p. ej. niveles de ferritina sérica persistentemente superiores a 2.500 µg/l y que no muestran una tendencia a disminuir con el tiempo), pueden considerarse dosis de hasta 28 mg/kg. Actualmente se dispone de datos limitados de eficacia y seguridad a largo plazo de estudios clínicos realizados con el uso de comprimidos dispersables de deferasirox a dosis superiores a 30 mg/kg (264 pacientes con un promedio de seguimiento de 1 año después de escalar la dosis). Si con dosis de hasta 21 mg/kg (la dosis de los comprimidos recubiertos con película equivale a la dosis de 30 mg/kg de comprimidos dispersables) sólo se consigue un control muy pobre de la hemosiderosis, un mayor aumento de dosis (hasta un máximo de 28 mg/kg) puede que no consiga un control satisfactorio, y pueden considerarse otras opciones terapéuticas alternativas. Si no se consigue un control satisfactorio a dosis superiores a 21 mg/kg, no debe mantenerse el tratamiento a estas dosis y deben considerarse tratamientos alternativos, siempre que sea posible. No se recomiendan dosis superiores a 28 mg/kg pues existe sólo experiencia limitada con dosis superiores (ver sección 5.1).

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

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

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

En la UE, los medicamentos que contienen deferasirox están disponibles como comprimidos recubiertos con película y como comprimidos dispersables comercializados bajo diferentes nombres comerciales como alternativas genéricas. Debido a los diferentes perfiles farmacocinéticos, se necesita una dosis un 30% menor de comprimidos recubiertos con película en comparación con la dosis recomendada para los comprimidos dispersables (ver sección 5.1).

Tabla 2 Dosis recomendada para síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

| | Comprimidos recubiertos con película | Concentración de hierro en hígado (CHH)* | Ferritina sérica |
|--|--|--|--|
| Dosis inicial | 7 mg/kg/día | ≥ 5 mg Fe/g dw | o > 800 μ g/l |
| Control | | | Mensual |
| Ajuste de dosis (cada 3–6 meses) | Aumenta | | |
| | 3,5–7 mg/kg/día | ≥ 7 mg Fe/g dw | o > 2.000 μ g/l |
| | Disminuye | | |
| | 3,5–7 mg/kg/día | < 7 mg Fe/g dw | o ≤ 2.000 μ g/l |
| Dosis máxima | 14 mg/kg/día | | |
| | 7 mg/kg/día | | |
| | Para adultos Para pacientes pediátricos | No evaluado | y ≤ 2.000 μ g/l |
| Interrupción | | < 3 mg Fe/g dw | o < 300 μg/l |
| Retratamiento | | No recomendado | |

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

Dosis inicial

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

Ajuste de dosis

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

Tanto en los pacientes adultos como en los pacientes pediátricos en los que no se evalúa la CHH y la ferritina sérica es ≤ 2.000 μ g/l, la dosis no debe superar los 7 mg/kg.

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

Interrupción del tratamiento

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad)

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

Población pediátrica

Sobrecarga férrica transfusional:

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

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

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones:

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

Niños desde el nacimiento hasta los 23 meses de edad:

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

Pacientes con insuficiencia renal

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

Pacientes con insuficiencia hepática

No se recomienda la administración de Deferasirox Mylan 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 % de la dosis de tratamiento recomendada para pacientes con una función hepática normal (ver secciones 4.4 y 5.2), y Deferasirox Mylan debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Se debe controlar la función hepática en todos los pacientes antes del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y posteriormente cada mes (ver sección 4.4).

Forma de administración

Por vía oral.

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Función renal

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

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

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 hemáties o < 2 unidades/mes para un adulto). Aunque en los estudios clínicos no se ha observado un aumento de las reacciones adversas renales después del escalado de dosis de deferasirox comprimidos dispersables por encima de 30 mg/kg, no puede excluirse un aumento de riesgo de reacciones adversas renales con dosis superiores a 21 mg/kg del comprimido recubierto con película.

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

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

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

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

| | Creatinina sérica | | Aclaramiento de creatinina |
|---|--|-----|-----------------------------------|
| Antes de iniciar el tratamiento | Dos veces (2x) | y | una vez (1x) |
| Contraindicado | | | < 60 ml/min |
| Control | | | |
| – Primer mes al inicio del tratamiento o cambio de dosis (incluido el cambio de formulación) | Semanal | y | Semanal |
| – Después | Mensual | y | Mensual |
| Reducción de la dosis diaria en 7 mg/kg/día (comprimidos recubiertos con película), <i>si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas</i> | | | |
| Pacientes adultos | > 33 % por encima de la media 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 normal | | | |
| ** LSN: límite superior normal | | | |

En los pacientes adultos, la dosis debe iniciarse el tratamiento en función de las circunstancias clínicas individuales.

También se debe considerar reducir la dosis o interrumpir el tratamiento si aparecen anomalías en los marcadores de niveles de la función renal tubular y/o si está clínicamente indicado:

- Proteinuria (los ensayos se deben realizar antes del tratamiento y después, mensualmente).
- Glucosuria en pacientes no diabéticos y bajos niveles de potasio, fosfato, magnesio o uratos en suero, fosfaturia, aminocuria (controlado según necesidad)

Se ha notificado tubulopatía renal, principalmente en niños y adolescentes con beta talasemia tratados con Deferasirox Mylan.

Se debe remitir a los pacientes al urólogo y se debe considerar realizar exploraciones complementarias adicionales (como biopsia renal) si, a pesar de la reducción de la dosis e interrupción del tratamiento, apareciese que:

- La creatinina sérica sigue siendo elevada y
- Continúan las anomalías en los niveles de la función renal (p. ej. proteinuria, Síndrome de Falconi)

Función hepática

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

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

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

| Tabla 4 Resumen de las recomendaciones de evaluaciones de seguridad | |
|--|--|
| Prueba | Frecuencia |
| Creatinina sérica | Por duplicado antes de iniciar el tratamiento. Semanalmente durante el primer mes del tratamiento o después de una modificación de la dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después. |
| Aclaramiento de creatinina y/o cistatina C plasmática | Antes del tratamiento. Semanalmente durante el primer mes del tratamiento o después de una modificación de la dosis (incluido el cambio de formulación). Mensualmente después. |
| Proteinuria | Antes del tratamiento. Mensualmente después. |
| Otros marcadores de la función tubular renal (como glucosuria en no diabéticos y bajos niveles séricos de potasio, fosfato, magnesio o urato, fosfaturia, aminoaciduria) | Según sea necesario. |
| Transaminasas, bilirrubina y fosfatasa alcalina séricas | Antes del tratamiento. Cada 2 semanas durante el primer mes del tratamiento. Mensualmente después. |
| Pruebas auditivas y oftalmológicas | Antes del tratamiento. Anualmente después. |
| Peso corporal, altura y desarrollo sexual | Antes del tratamiento. Anualmente en pacientes pediátricos. |

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

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

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

Trastornos gastrointestinales

Se han notificado casos de úlceras y hemorragias en el tracto gastrointestinal superior en pacientes, incluyendo niños y adolescentes, que reciben tratamiento con deferasirox. Se han observado múltiples úlceras en algunos pacientes (ver sección 4.8). Se han notificado casos de úlceras complicadas con perforación digestiva. También, se han notificado casos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes de edad avanzada que tenían procesos malignos y/o bajos recuentos de plaquetas. Los médicos y pacientes deben prestar atención ante la aparición de signos y síntomas de úlceras y hemorragia gastrointestinal durante el tratamiento con Deferasirox Mylan. En el caso de una úlcera gastrointestinal o hemorragia, se debe interrumpir Deferasirox Mylan e iniciar rápidamente una

evaluación adicional y un tratamiento. Se debe prestar especial atención a los pacientes que estén tomando Deferasirox Mylan junto con otras sustancias con potencial ulcerogénico conocido, como AINEs, corticosteroides o bisfosfonatos orales, en pacientes que estén en tratamiento con anticoagulantes y en pacientes con recuentos de plaquetas por debajo de 50.000/mm³ ($50 \times 10^9/l$) (ver sección 4.5).

Alteraciones cutáneas

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

Reacciones de hipersensibilidad

Se han notificado casos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxis y angioedema) en pacientes tratados con deferasirox, que en la mayoría de los casos se inician dentro del primer mes de tratamiento (ver sección 4.8). Si aparecen estas reacciones, debe interrumpirse el tratamiento con Deferasirox Mylan y establecer las medidas médicas adecuadas. No se debe reiniciar el tratamiento con deferasirox en pacientes que hayan presentado una reacción de hipersensibilidad debido al riesgo de poder sufrir un shock anafiláctico (ver sección 4.3).

Visión y audición

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

Trastornos hematológicos

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

Otras consideraciones

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica a fin de valorar la respuesta del paciente al tratamiento y evitar la sobrequelación (ver sección 4.2). Durante los periodos de tratamiento con dosis elevadas o cuando los niveles de ferritina sérica están cerca del rango objetivo, se recomienda una reducción de la dosis o una monitorización más estrecha de la función renal y hepática y de los niveles de ferritina sérica. Si los niveles de ferritina sérica disminuyen de forma continuada por debajo de 500 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.

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

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 Mylan.

Contenido de sodio

Deferasirox Mylan contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

Interacción con la comida

La C_{max} de deferasirox en comprimidos recubiertos con película aumentó (en un 29 %) cuando se administró con alimentos con alto contenido en grasas. Por lo tanto, Deferasirox Mylan comprimidos recubiertos con película debe tomarse con el estómago vacío o con un alimento ligero y preferentemente a la misma hora cada día (ver secciones 4.2 y 5.2).

Medicamentos que pueden disminuir la exposición a Deferasirox Mylan

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

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

Interacción con midazolam y otros medicamentos que se metabolizan por CYP3A4

En un ensayo con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox comprimidos dispersables y midazolam (un sustrato de CYP3A4) provocó una disminución de un 17 % en la exposición a midazolam (IC 90 %: 8 % – 26 %). En el contexto clínico, este efecto puede ser más pronunciado. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se combina deferasirox con sustancias que se metabolizan mediante el CYP3A4 (p. ej. ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales, bepridilo, ergotamina).

Interacción con repaglinida y otros medicamentos que se metabolizan por CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de deferasirox como inhibidor moderado de CYP2C8 (30 mg/kg diarios de la formulación en comprimidos dispersables), con

repaglinida, un sustrato del CYP2C8, administrado en una dosis única de 0,5 mg, aumentó el AUC y la C_{max} de repaglinida unas 2,3 veces (IC 90 % [2,03–2,63]) y 1,6 veces (IC 90 % [1,42–1,84]), respectivamente. Puesto que no se ha establecido la interacción con dosis superiores a 0,5 mg para repaglinida, deberá evitarse el uso concomitante de deferasirox con repaglinida. Si se considera que la combinación es necesaria, deberá realizarse un control del nivel de glucosa en sangre y un control clínico cuidadosos (ver sección 4.4). No puede excluirse una interacción entre deferasirox y otros sustratos del CYP2C8 como paclitaxel.

Interacción con teofilina y otros medicamentos que se metabolizan por CYP1A2

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

Otra información

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

La administración conjunta de deferasirox con sustancias con capacidad ulcerogénica conocida, como los AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico a dosis altas), corticosteroides o bisfosfonatos orales, puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal (ver sección 4.4). La administración concomitante de deferasirox con anticoagulantes también puede aumentar el riesgo de hemorragia gastrointestinal. Cuando se asocia deferasirox con estas sustancias se requiere un estricto control clínico.

La administración concomitante de deferasirox y busulfan dio lugar a un aumento de la exposición de busulfan (AUC), aunque sigue sin conocerse el mecanismo de acción. Si fuera posible, se debe realizar una evaluación de la farmacocinética (AUC, aclaramiento) de una dosis de prueba de busulfan para poder ajustar la dosis.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

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

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 Mylan.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Deferasirox Mylan 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 sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Durante los estudios clínicos, en un 36% de pacientes se observaron aumentos de la creatinina sérica dosis dependientes, aunque la mayoría se mantuvo dentro del rango normal. Durante el primer año de tratamiento se ha observado una disminución del aclaramiento de creatinina medio tanto en niños como en adultos con 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 del oído) y oculares (opacidades en el cristalino) son poco frecuentes, pero se recomienda hacer un examen anual (ver sección 4.4).

Debido al uso de Deferasirox Mylan, se han notificado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Steven-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

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

Tabla 5

| | |
|--|---|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | |
| Frecuencia no conocida: | Pancitopenia ¹ , trombocitopenia ¹ , empeoramiento de la anemia ¹ , neutropenia ¹ |
| Trastornos del sistema inmunológico | |
| Frecuencia no conocida: | Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo reacciones anafilácticas y angioedema) ¹ |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | |
| Frecuencia no conocida: | Acidosis 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, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia |
| Poco frecuentes: | Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis |
| Raras: | Esofagitis |
| Frecuencia no conocida: | Perforación gastrointestinal ¹ , pancreatitis aguda ¹ |
| Trastornos hepatobiliares | |
| Frecuentes: | Aumento de transaminasas |
| Poco frecuentes: | Hepatitis, colelitiasis |
| Frecuencia no conocida: | Insuficiencia hepática ^{1,2} |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | |
| Frecuentes: | Erupción, prurito |
| Poco frecuentes: | Trastornos de la pigmentación |
| Raras: | Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) |
| Frecuencia no conocida: | Síndrome de Stevens-Johnson ¹ , vasculitis por hipersensibilidad ¹ , urticaria ¹ , eritema multiforme ¹ , alopecia ¹ , necrólisis epidérmica tóxica (NET) ¹ |
| Trastornos renales y urinarios | |
| Muy frecuentes: | Aumento de creatinina sérica |
| Frecuentes: | Proteinuria |
| Poco frecuentes: | Trastorno tubular renal ² (síndrome de Fanconi adquirido), glucosuria |
| Frecuencia no conocida: | Insuficiencia renal aguda ^{1,2} , nefritis tubulointersticial ¹ , nefrolitiasis ¹ , necrosis tubular renal ¹ |

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: Pirexia, edema, fatiga

- ¹ Reacciones adversas notificadas durante la experiencia poscomercialización. Proviene de informes espontáneos para los cuales no siempre es posible establecer de forma fiable la frecuencia o la relación causal con la exposición al fármaco.
- ² Se han notificado formas graves asociadas a alteraciones en la consciencia en el contexto de una encefalopatía hiperamoniémica.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

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

Aclaramiento de la creatinina en la sobrecarga férrica transfusional

En un meta-análisis retrospectivo de 2.102 pacientes adultos y pediátricos con beta talasemia con sobrecarga férrica transfusional tratados con deferasirox en comprimidos dispersables en dos ensayos clínicos aleatorizados y en cuatro estudios abiertos de hasta cinco años de duración, se observó una disminución media del aclaramiento de creatinina del 13,2 % en pacientes adultos (IC 95 %: -14,4 % a -12,1 %; n=935) y del 9,9 % (IC 95 %: -11,1 % a -8,6 %; n=1.142) en 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 aclaramiento de creatinina.

Estudios clínicos en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

Las reacciones adversas relacionadas con el medicamento observadas de forma más frecuente en un estudio de 1 año en pacientes con 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 aclaramiento de creatinina en el 5,5% y 1,8% de los pacientes, respectivamente. Las elevaciones en los valores de las transaminasas hepáticas, dos veces mayor al valor inicial y 5 veces al límite superior normal, se notificaron en el 1,8% de los pacientes.

Población pediátrica

En pacientes pediátricos tratados con deferasirox en dos ensayos clínicos durante un máximo de 5 años, no se observó una alteración del crecimiento ni del desarrollo sexual (ver sección 4.4).

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

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

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia clínica y seguridad

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

Se ha investigado deferasirox en 411 adultos (edad \geq 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 monitorizar 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 deferasirox comprimidos dispersables respecto a deferoxamina en el análisis de la población total de pacientes. A partir de un análisis post-hoc de este estudio se observó que en el subgrupo de pacientes con concentración de hierro hepático ≥ 7 mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (20 y 30 mg/kg) o deferoxamina (35 a ≥ 50 mg/kg), se alcanzó el criterio de no inferioridad. Sin embargo, en pacientes con concentración de hierro hepático < 7 mg Fe/g ps tratados con deferasirox comprimidos dispersables (5 y 10 mg/kg) o deferoxamina (20 a 35 mg/kg) no se estableció la no inferioridad debido al desequilibrio en la dosificación de los dos quelantes. Este desequilibrio se produjo porque a los pacientes en tratamiento con deferoxamina se les permitió mantenerse en su dosis pre-estudio incluso si ésta era mayor a la dosis especificada en el protocolo. 56 pacientes por debajo de 6 años participaron en este estudio pivotal, 28 de los cuales recibieron deferasirox comprimidos dispersables.

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

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

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

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

Se ha realizado un estudio abierto, aleatorizado 1:1, en 224 pacientes pediátricos de 2 a < 18 años de edad, con anemia dependiente de transfusiones y sobrecarga férrica para evaluar el cumplimiento del tratamiento, la eficacia y seguridad de la formulación de deferasirox en granulado comparado con la formulación de comprimidos dispersables. La mayoría de los pacientes del estudio (142, 63,4%)

presentaban beta talasemia mayor, 108 pacientes (48,2%) no habían recibido tratamiento quelante de hierro (TQH) previo (mediana de edad 2 años, 92,6% de 2 a <10 años de edad) y 116 (51,8%) habían sido pre-tratados con TQH (mediana de edad 7,5 años, 71,6% de 2 a <10 años de edad), de los cuales el 68,1% habían recibido deferasirox previamente. En el análisis primario realizado en pacientes que no habían recibido TQH, después de 24 meses de tratamiento, la tasa de cumplimiento fue de 84,26% y 86,84% en el grupo de deferasirox comprimidos dispersables y en el grupo de deferasirox granulado, respectivamente, sin una diferencia estadísticamente significativa. Del mismo modo, no se observó diferencia estadísticamente significativa en los cambios medios de ferritina sérica (FS) respecto al valor inicial entre los dos grupos de tratamiento (-171,52 µg/l [IC 95%: -517,40, 174,36] para comprimidos dispersables [CD] y 4,84 µg/l [IC 95%: -333,58, 343,27] para la formulación en granulado, la diferencia entre las medias [granulado – CD] 176,36 µg/l [IC 95%: -129,00, 481,72], valor de p bilateral = 0,25). El estudio concluyó que el cumplimiento del tratamiento y la eficacia no eran diferentes entre los grupos de deferasirox granulado y deferasirox comprimidos dispersables a diferentes puntos de tiempo (24 y 48 semanas). El perfil de seguridad fue en conjunto comparable entre las formulaciones de granulado y comprimidos dispersables.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Deferasirox comprimidos recubiertos con película muestra una mayor biodisponibilidad que los comprimidos dispersables de deferasirox. En condiciones de ayuno, tras el ajuste de dosis, los comprimidos recubiertos con película (360 mg) fueron equivalentes a deferasirox comprimidos dispersables (500 mg) en lo que se refiere al área media bajo la curva de tiempo de concentración plasmática (AUC). La C_{max} incrementó un 30 % (90 % IC: 20,3 % - 40,0 %); sin embargo el análisis de la exposición /respuesta clínica no reveló efectos clínicamente relevantes de tal incremento.

Absorción

Deferasirox (en comprimidos dispersables) se absorbe después de la administración oral con un tiempo medio hasta la concentración plasmática máxima (t_{max}) de unas 1,5 a 4 horas. La biodisponibilidad absoluta (AUC) de deferasirox (en comprimidos dispersables) es de un 70% respecto a la dosis intravenosa. La biodisponibilidad absoluta de la formulación en comprimidos recubiertos con película no ha sido determinada. La biodisponibilidad de deferasirox en comprimidos recubiertos con película fue un 36% mayor que los comprimidos dispersables.

Un estudio sobre el efecto de la comida y la administración de los comprimidos recubiertos con película en voluntarios sanos en condiciones de ayuno y con comida con poca grasa (contenido grasa < 10 % de las calorías) o con mucha grasa (contenido grasa > 50 % de las calorías) indicó que el AUC y la C_{max} disminuyeron ligeramente tras una comida con un contenido bajo en grasas (en un 11 % y 16 % respectivamente). Tras una comida rica en grasas, el AUC y la C_{max} aumentaron (en un 18 % y 29 % respectivamente). Los aumentos de la C_{max} pudieron deberse a los efectos aditivos del

cambio de formulación y al efecto de la comida rica en grasas, por lo que se recomienda que los comprimidos recubiertos con película se tomen con el estómago vacío o con una comida ligera.

Distribución

Deferasirox se fija en una alta proporción (99%) a las proteínas plasmáticas, casi exclusivamente a la albúmina sérica, y tiene un volumen de distribución pequeño de aproximadamente 14 litros en adultos.

Biotransformación

La principal vía de metabolización del deferasirox es la glucuronidación, con una posterior excreción biliar. Es probable que se produzca una desconjugación de los glucuronidatos en el intestino y su posterior reabsorción (ciclo enterohepático): en un estudio en voluntarios sanos, la administración de colestiramina después de una dosis única de deferasirox supuso una disminución de un 45 % en la exposición a deferasirox (AUC).

Deferasirox se glucuronida principalmente por UGT1A1 y en menor medida por UGT1A3. El metabolismo de deferasirox catalizado por CYP450 (oxidativo) parece ser menor en humanos (un 8%). No se ha observado una inhibición del metabolismo de deferasirox por la hidroxiurea *in vitro*.

Eliminación

Deferasirox y sus metabolitos se excretan principalmente por las heces (84% de la dosis). La excreción renal de deferasirox y sus metabolitos es mínima (8% de la dosis). La vida media de eliminación ($t_{1/2}$) varió de 8 a 16 horas. Los transportadores MRP2 y MXR (BCRP) están implicados en la excreción biliar de deferasirox.

Linealidad/No linealidad

La C_{max} y el $AUC_{0-24 h}$ de deferasirox aumentan de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Tras la administración repetida, la exposición aumenta con un factor de acumulación de 1,3 a 2,3.

Características en pacientes

Pacientes pediátricos

La exposición global a deferasirox en adolescentes (12 a \leq 17 años) y en niños (2 a $<$ 12 años) después de dosis únicas y múltiples fue menor que en pacientes adultos. En niños menores de 6 años, la exposición fue un 50% inferior a la observada en adultos. Dado que el ajuste individual de dosis se realiza en función de la respuesta del paciente, no se espera que esto tenga consecuencias clínicas.

Sexo

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de deferasirox en pacientes con alteración renal. Los niveles de transaminasas hepáticas de hasta 5 veces superiores al límite superior del intervalo normal no mostraron ninguna influencia en la farmacocinética de deferasirox.

En un ensayo clínico en que se utilizaron dosis únicas de 20 mg/kg de deferasirox comprimidos dispersables, la exposición media aumentó un 16% en sujetos con insuficiencia hepática leve (clase A

de Child-Pugh) y un 76% en sujetos con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) en comparación con sujetos con función hepática normal. En individuos con insuficiencia hepática leve o moderada la C_{max} media de deferasirox aumentó en un 22 %. La exposición aumentó en 2,8 veces en un individuo con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) (ver secciones 4.2 y 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos 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.

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo:

Celulosa microcristalina
Crospovidona (Tipo A)
Povidona (K30)
Estearato de magnesio
Sílice coloidal anhidra
Poloxámero (P188)

Cubierta del comprimido:

Hipromelosa
Dióxido de titanio (E171)
Macrogol/PEG (6000)
Talco
Óxido de hierro amarillo (E172)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres transparentes de PVC/PVDC/aluminio que contienen 30 o 90 comprimidos recubiertos con película y blísteres unidos de 30 × 1 comprimidos.

Los comprimidos recubiertos con película Deferasirox Mylan 360 mg también están disponibles en un paquete de blísteres de 300 comprimidos.

Frasco de HDPE blanco con tapón de rosca de polipropileno (PP) opaco blanco con sello de aluminio que contiene 90 o 300 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800, Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Deferasirox Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG

EU/1/19/1386/001
EU/1/19/1386/002
EU/1/19/1386/003
EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

Deferasirox Mylan 180 mg comprimidos recubiertos con película EFG

EU/1/19/1386/006
EU/1/19/1386/007
EU/1/19/1386/008
EU/1/19/1386/009
EU/1/19/1386/010

Deferasirox Mylan 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG

EU/1/19/1386/011
EU/1/19/1386/012
EU/1/19/1386/013
EU/1/19/1386/014
EU/1/19/1386/015
EU/1/19/1386/016

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

Fecha de la primera autorización: 26 de Septiembre de 2019.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

McDermott Laboratories t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
IRLANDA

Mylan Hungary Kft.
Mylan utca 1
2900 Komarom
HUNGRÍA

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe
Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352
ALEMANIA

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPSs)

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o

como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

Antes del lanzamiento de Deferasirox Mylan, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar con cada Estado Miembro, el contenido y el formato del material informativo, incluido el medio de comunicación, la forma de distribución y cualquier otro aspecto del material con la Autoridad Nacional Competente.

El material informativo está dirigido a informar a los profesionales sanitarios y a los pacientes para minimizar los riesgos de:

- Incumplimiento de la posología y del control biológico
- Errores de medicación con motivo del cambio de formulación disponible en el mercado por distintos TAC (comprimidos dispersables y comprimidos recubiertos con película/granulado).

En el lanzamiento, el TAC se asegurará de que en cada Estado Miembro donde se comercialice Deferasirox Mylan, todos los profesionales sanitarios y pacientes que vayan a prescribir, dispensar o utilizar Deferasirox Mylan, tengan los materiales informativos:

- para médicos
- para pacientes

Tras el lanzamiento, se deben realizar nuevas distribuciones periódicas, sobre todo después de modificaciones de seguridad sustanciales en la información de producto que conlleven cambios en los materiales informativos.

El material educacional dirigido al médico debe contener:

- La Ficha Técnica
- Guía para profesionales sanitarios

La guía para profesionales sanitarios debe contener los siguientes elementos básicos:

- Descripción de las formulaciones de deferasirox disponibles en el mercado (p. ej. comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos con película y granulado).
 - Diferente régimen posológico
 - Diferentes condiciones de administración
 - Una tabla de conversión de dosis para cuando cambie de una formulación a otra
- La dosis recomendada y las normas para iniciar el tratamiento
- La necesidad de controlar la ferritina sérica mensualmente
- Que deferasirox causa aumentos de creatinina sérica en algunos pacientes
 - La necesidad de controlar la creatinina sérica
 - En dos ocasiones antes del inicio del tratamiento
 - Cada semana durante el primer mes tras el inicio del tratamiento o después de una modificación del tratamiento.
 - Cada mes posteriormente
 - La necesidad de reducir la dosis en 10 mg/kg si aumenta la creatinina sérica:
 - Adultos: > 33% por encima del valor basal y el aclaramiento de creatinina < límite inferior normal (90 ml/min)
 - Niños: o bien > límite superior normal o disminución del aclaramiento de creatinina a < límite inferior normal, en dos visitas consecutivas.
 - La necesidad de interrumpir el tratamiento tras una reducción de la dosis si la creatinina sérica aumenta:
 - Adultos y niños: se mantiene > 33% por encima del valor basal o el aclaramiento de creatinina < límite inferior normal (90 ml/min).

- La necesidad de considerar una biopsia renal:
 - Cuando la creatinina sérica esté elevada y si se detecta alguna anomalía (p. ej. proteinuria, signos de síndrome de Fanconi).
- La importancia de determinar el aclaramiento de creatinina
- Breve resumen de los métodos de determinación del aclaramiento de creatinina
- Que puede haber aumentos de transaminasas séricas en pacientes tratados con Deferasirox Mylan
 - La necesidad de llevar a cabo pruebas de función hepática antes de la prescripción del producto, después a intervalos mensuales o más frecuentes si está indicado clínicamente.
 - No prescribirlo a pacientes con enfermedad hepática grave pre-existente
 - La necesidad de interrumpir el tratamiento si se observa un aumento progresivo y persistente de enzimas hepáticos.
- La necesidad de un control auditivo y oftalmológico anual.
- La necesidad de una tabla guía, destacando las determinaciones previas al tratamiento de creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, proteinuria, enzimas hepáticos, ferritina, como:

| | |
|----------------------------------|---------|
| Antes del inicio del tratamiento | |
| Creatinina sérica a Día – X | Valor 1 |
| Creatinina sérica a Día – Y | Valor 2 |

X e Y son los días (a determinar) en los que deben realizarse las determinaciones antes del inicio del tratamiento.

- Una advertencia del riesgo de sobrequelación y la necesidad de una monitorización más estrecha de los niveles séricos de ferritina y de la función renal y hepática.
- Las normas para el ajuste de dosis y para la suspensión del tratamiento cuando se alcanzan los niveles séricos de ferritina+/- concentraciones de hierro hepático.
- Recomendaciones para el tratamiento de los síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (NTDT):
 - Información referida a que se propone un solo tratamiento para los pacientes con NTDT
 - Una advertencia sobre la necesidad de monitorizar estrechamente la concentración de hierro hepático y la ferritina sérica en la población pediátrica
 - Una advertencia sobre las consecuencias actualmente desconocidas sobre la seguridad del tratamiento a largo plazo en la población pediátrica y la necesidad de detectar los efectos adversos.

Los materiales informativos dirigidos al paciente deben contener:

- El prospecto
- Guía para pacientes

La guía para pacientes debe contener los siguientes elementos básicos:

- Información sobre la necesidad de un control periódico y cuándo debe realizarse la determinación de creatinina sérica, aclaramiento de creatinina, proteinuria, enzimas hepáticos, ferritina
- Información de que puede considerarse la realización de una biopsia renal si aparecen anomalías renales significativas
- Disponibilidad de varias formulaciones orales (p. ej. comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos con película y granulado) y las principales diferencias entre estas formulaciones (es decir, diferente régimen posológico, diferentes condiciones de administración, fundamentalmente con la comida)

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (BLÍSTER Y FRASCO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película (comprimido).

[Blísteres]

30 comprimidos recubiertos con película

90 comprimidos recubiertos con película

[Blísteres unidosis]

30 × 1 comprimidos recubiertos con película

[Frascos]:

90 comprimidos recubiertos con película

300 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1386/001
EU/1/19/1386/002
EU/1/19/1386/003
EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Deferasirox Mylan 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (BLÍSTER Y FRASCO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 180 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película (comprimido).

[Blísteres]

30 comprimidos recubiertos con película

90 comprimidos recubiertos con película

[Blísteres unidosis]

30 × 1 comprimidos recubiertos con película

[Frascos]

90 comprimidos recubiertos con película

300 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1386/006
EU/1/19/1386/007
EU/1/19/1386/008
EU/1/19/1386/009
EU/1/19/1386/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Deferasirox Mylan 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR (BLÍSTER Y FRASCO)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película (comprimido).

[Blísteres]

30 comprimidos recubiertos con película

90 comprimidos recubiertos con película

300 comprimidos recubiertos con película

[Blísteres unidosis]

30 × 1 comprimidos recubiertos con película

[Frascos]

90 comprimidos recubiertos con película

300 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1386/011
EU/1/19/1386/012
EU/1/19/1386/013
EU/1/19/1386/014
EU/1/19/1386/015
EU/1/19/1386/016

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Deferasirox Mylan 360 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 90 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película (comprimido).

90 comprimidos recubiertos con película
300 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1386/004
EU/1/19/1386/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 180 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 180 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película (comprimido).

90 comprimidos recubiertos con película
300 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1386/009
EU/1/19/1386/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 360 mg de deferasirox.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimido recubierto con película (comprimido).

90 comprimidos recubiertos con película
300 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S
117 Allée des Parcs
Saint-Priest
69800, Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/19/1386/015
EU/1/19/1386/016

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 180 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTERES

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Deferasirox Mylan 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Mylan S.A.S

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Deferasirox Mylan 90 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Deferasirox Mylan 180 mg comprimidos recubiertos con película EFG
Deferasirox Mylan 360 mg comprimidos recubiertos con película EFG
deferasirox

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted o a su hijo y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Deferasirox Mylan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Deferasirox Mylan
3. Cómo tomar Deferasirox Mylan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Deferasirox Mylan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Deferasirox Mylan y para qué se utiliza

Qué es Deferasirox Mylan

Deferasirox Mylan contiene un principio activo llamado deferasirox. Es un quelante del hierro que es un medicamento utilizado para eliminar el exceso de hierro del organismo (también denominado sobrecarga de hierro). Captura y elimina el exceso de hierro, que luego se excreta principalmente en las heces.

Para qué se utiliza Deferasirox Mylan

Las transfusiones sanguíneas repetidas pueden ser necesarias en pacientes con varios tipos de anemia (por ejemplo talasemia, anemia falciforme o síndromes mielodisplásicos (SMD)). Sin embargo, las transfusiones sanguíneas repetidas pueden causar una acumulación de exceso de hierro. Esto es debido a que la sangre contiene hierro y el cuerpo no tiene una forma natural de eliminar el exceso de hierro que se obtiene con las transfusiones sanguíneas. En pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, también puede aparecer sobrecarga de hierro con el tiempo, principalmente debido a un aumento de la absorción del hierro procedente de la dieta en respuesta a recuentos bajos de células en la sangre. A lo largo del tiempo, el exceso de hierro puede dañar órganos importantes como el hígado y el corazón. Los medicamentos denominados *quelantes del hierro* se utilizan para eliminar el exceso de hierro y para reducir el riesgo de causar daño en los órganos.

Deferasirox Mylan se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica causada por las transfusiones frecuentes de sangre en pacientes con beta talasemia mayor, de edad igual o superior a 6 años.

Deferasirox Mylan también se utiliza para tratar la sobrecarga de hierro crónica cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado en pacientes con beta talasemia mayor con sobrecarga de hierro causada por transfusiones de sangre poco frecuentes, en pacientes con otros tipos de anemias, y en niños de 2 a 5 años.

Deferasirox Mylan también se utiliza para tratar pacientes de edad igual o superior a 10 años que tienen sobrecarga de hierro asociada con síndromes talasémicos, pero que no son dependientes de transfusiones, cuando el tratamiento con deferoxamina está contraindicado o no es adecuado.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Deferasirox Mylan

No tome Deferasirox Mylan

- si es alérgico a deferasirox o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6). Si este es su caso, **informe a su médico antes de tomar Deferasirox Mylan**. Si piensa que puede ser alérgico, consulte con su médico.
- si tiene una enfermedad del riñón moderada o grave.
- si actualmente está tomando cualquier otro medicamento quelante del hierro.

No se recomienda Deferasirox Mylan

- si se encuentra en un estadio avanzado del síndrome mielodisplásico (SMD, disminución en la producción de células de la sangre por la médula ósea) o tiene un cáncer avanzado.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Deferasirox Mylan:

- si tiene un problema de riñón o hígado.
- si tiene un problema de corazón debido a la sobrecarga de hierro.
- si nota una disminución pronunciada de la cantidad de orina que elimina (signo de un problema del riñón).
- si desarrolla una erupción grave, o bien dificultad para respirar y mareo o hinchazón principalmente de la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave, ver también la sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: una erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel, ver también la sección 4 «Posibles efectos adversos»).
- si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado).
- si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón, ver también sección 4 “Posibles efectos adversos”).
- si sufre vómitos con sangre y/o heces negras.
- si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar Deferasirox Mylan.
- si sufre ardor de estómago frecuente.
- si tiene un nivel bajo de plaquetas o de glóbulos blancos en su análisis de sangre.
- si tiene visión borrosa.
- si tiene diarrea o vómitos.

Si se encuentra en alguna de estas situaciones, informe a su médico inmediatamente.

Control de su tratamiento con Deferasirox Mylan

Durante el tratamiento, se le realizarán análisis de sangre y orina de forma regular. Estos análisis van a controlar la cantidad de hierro que hay en su organismo (nivel de *ferritina* en la sangre) para observar cómo está funcionando el tratamiento con Deferasirox Mylan. Los análisis también van a controlar el funcionamiento del riñón (nivel de creatinina en la sangre, presencia de proteína en la orina) y del hígado (nivel de transaminasas en la sangre). Su médico puede pedirle que se someta a una biopsia de riñón, si sospecha que exista daño renal significativo. También pueden hacerle pruebas de IRM (imágenes de resonancia magnética) para determinar la cantidad de hierro en su hígado. Su médico tendrá en cuenta estos análisis para decidir la dosis de Deferasirox Mylan más adecuada para usted y también utilizará estas pruebas para decidir cuándo debe finalizar su tratamiento con Deferasirox Mylan.

Cada año se le controlará la vista y el oído durante el tratamiento, como medida de precaución.

Otros medicamentos y Deferasirox Mylan

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye en particular:

- otros quelantes de hierro, no se deben tomar con Deferasirox Mylan,
- antiácidos (medicamentos utilizados para tratar el ardor de estómago) que contengan aluminio, no se deben tomar en el mismo momento del día que Deferasirox Mylan,
- ciclosporina (utilizado para prevenir el rechazo de un órgano trasplantado o para otras enfermedades como artritis reumatoide o dermatitis atópica),
- simvastatina (utilizado para disminuir el nivel de colesterol),
- algunos analgésicos o medicamentos antiinflamatorios (p. ej. aspirina, ibuprofeno, corticosteroides),
- bisfosfonatos orales (utilizados para tratar la osteoporosis),
- medicamentos anticoagulantes (utilizados para prevenir o tratar los coágulos en la sangre),
- anticonceptivos hormonales (medicamentos para el control de la natalidad),
- bepridilo, ergotamina (utilizado para problemas de corazón y para las migrañas),
- repaglinida (utilizado para tratar la diabetes),
- rifampicina (utilizado para tratar la tuberculosis),
- fenitoina, fenobarbital, carbamazepina (utilizados para tratar la epilepsia),
- ritonavir (utilizado para el tratamiento de la infección con VIH),
- paclitaxel (utilizado para el tratamiento del cáncer),
- teofilina (utilizado para tratar enfermedades respiratorias como asma),
- clozapina (utilizado para tratar trastornos psiquiátricos como esquizofrenia),
- tizanidina (utilizado como relajante muscular),
- colestiramina (utilizado para reducir los niveles de colesterol en la sangre),
- busulfan (utilizado como tratamiento previo al trasplante para destruir la médula ósea original antes del trasplante),
- midazolam (utilizado para aliviar la ansiedad y/o alteraciones del sueño).

Pueden necesitarse análisis adicionales para controlar los niveles de algunos de estos medicamentos en la sangre.

Ancianos (a partir de 65 años)

Deferasirox Mylan puede utilizarse por personas de más de 65 años a la misma dosis que otros adultos. Los pacientes ancianos pueden sufrir más efectos adversos (especialmente diarrea) que los pacientes jóvenes. El médico debe controlar estrechamente los efectos adversos que puedan requerir un ajuste de dosis.

Niños y adolescentes

Deferasirox Mylan puede utilizarse en niños y adolescentes de 2 o más años de edad que reciben transfusiones de sangre periódicas y en niños y adolescentes de 10 o más años de edad que no reciben transfusiones de sangre periódicas. A medida que el paciente crezca, el médico le ajustará la dosis.

No se recomienda Deferasirox Mylan en niños menores de 2 años de edad.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda el tratamiento con Deferasirox Mylan durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Si actualmente está utilizando un anticonceptivo hormonal para evitar embarazos, debe utilizar un anticonceptivo adicional o distinto (p.ej. condón), ya que Deferasirox Mylan puede reducir la efectividad de los anticonceptivos hormonales.

No se recomienda la lactancia durante el tratamiento con Deferasirox Mylan.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente mareado después de tomar Deferasirox Mylan, no conduzca o maneje herramientas o máquinas hasta que se sienta otra vez normal.

Deferasirox Mylan contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Deferasirox Mylan

El tratamiento con Deferasirox Mylan será supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de la sobrecarga de hierro causada por las transfusiones sanguíneas.

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cuánto Deferasirox Mylan debe tomar

La dosis de Deferasirox Mylan está relacionada con el peso corporal para todos los pacientes. Su médico calculará la dosis que usted necesita y le dirá cuántos comprimidos debe tomar al día.

- La dosis diaria normal de Deferasirox Mylan comprimidos recubiertos con película al inicio del tratamiento para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas es de 14 mg por kilogramo de peso corporal. Su médico puede recomendarle una dosis mayor o menor dependiendo de sus necesidades individuales de tratamiento.
- La dosis diaria normal de Deferasirox Mylan comprimidos recubiertos con película al inicio del tratamiento para pacientes que no reciben transfusiones de sangre periódicas es de 7 mg por kilogramo de peso corporal.
- Dependiendo de cómo responda al tratamiento, más tarde, su médico podrá ajustar su tratamiento a una dosis mayor o menor.
- La dosis diaria máxima recomendada de Deferasirox Mylan comprimidos recubiertos con película es:
 - de 28 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes que reciben transfusiones de sangre periódicas,
 - de 14 mg por kilogramo de peso corporal para pacientes adultos que no reciben transfusiones de sangre periódicas,
 - de 7 mg por kilo de peso corporal para niños y adolescentes que no reciben transfusiones de sangre periódicas.

Deferasirox también se puede encontrar en comprimidos “dispersables”. Si cambia de los comprimidos dispersables a estos comprimidos recubiertos con película, necesitará un ajuste de la dosis.

Cuándo debe tomar Deferasirox Mylan

- Tome Deferasirox Mylan una vez al día, todos los días, a la misma hora con algo de agua.
- Tome Deferasirox Mylan comprimidos recubiertos con película en ayunas o con comidas ligeras.

Tomar Deferasirox Mylan a la misma hora cada día también le ayudará a acordarse de cuándo debe tomar sus comprimidos.

Los pacientes con dificultad para tragar comprimidos pueden aplastar Deferasirox Mylan comprimidos recubiertos con película y tomarse el polvo junto con un alimento blando, como yogur o compota de manzana (puré de manzana). Debe consumirse inmediatamente toda la dosis, sin guardar nada para más tarde.

Cuánto tiempo debe tomar Deferasirox Mylan

Continúe tomando Deferasirox Mylan todos los días durante el tiempo que le indique su médico.

Este es un tratamiento a largo plazo, que posiblemente tenga una duración de meses o años. Su médico controlará periódicamente su situación para comprobar que el tratamiento está haciendo el efecto deseado (ver también la sección 2: «Control de su tratamiento con Deferasirox Mylan»).

Si tiene dudas sobre cuánto tiempo debe tomar Deferasirox Mylan, consulte con su médico.

Si toma más Deferasirox Mylan del que debe

Si ha tomado demasiado Deferasirox Mylan, o si otra persona toma accidentalmente sus comprimidos, contacte con su médico o acuda a un hospital inmediatamente. Muestre al médico el envase de los comprimidos. Puede necesitar tratamiento médico urgente. Podría notar efectos tales como dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos y problemas de riñón o de hígado, que podrían ser graves.

Si olvidó tomar Deferasirox Mylan

Si ha olvidado tomar una dosis, tómela tan pronto como se acuerde en el mismo día. Tome la siguiente dosis según la pauta normal. No tome una dosis doble al día siguiente para compensar la(s) dosis olvidada(s).

Si interrumpe el tratamiento con Deferasirox Mylan

No interrumpa su tratamiento con Deferasirox Mylan a menos que se lo indique su médico. Si deja de tomarlo, el exceso de hierro no se eliminará de su cuerpo (ver también sección anterior «Cuánto tiempo debe tomar Deferasirox Mylan»).

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. La mayoría de los efectos adversos son leves o moderados y normalmente desaparecen después de pocos días o pocas semanas de tratamiento.

Algunos efectos adversos pueden ser graves y necesitan atención médica inmediata.

*Estos efectos adversos son **poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) o **raros** (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas).*

- Si tiene una erupción grave, o dificultades al respirar y mareos o hinchazón sobretodo en la cara y la garganta (signos de una reacción alérgica grave),
- Si experimenta una combinación de cualquiera de los siguientes síntomas: erupción, enrojecimiento de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel, fiebre alta, síntomas gripales, ganglios linfáticos inflamados (signos de una reacción grave en la piel),
- Si nota una disminución pronunciada del volumen de orina (signo de un problema en el riñón),
- Si nota una combinación de somnolencia, dolor de la parte superior derecha del abdomen, color amarillento o más amarillento de la piel o los ojos y color oscuro en la orina (signos de problemas del hígado),
- Si nota dificultad para pensar, recordar información o resolver problemas, o está menos consciente o despierto o se siente adormilado y sin fuerzas (signos de un nivel alto de amoníaco en sangre, que pueden estar asociados con problemas de hígado o de riñón y provocar un cambio en la función cerebral),
- Si sufre vómitos con sangre y/o heces negras,
- Si sufre dolor abdominal frecuente, particularmente después de comer o tomar Deferasirox Mylan,
- Si sufre ardor de estómago frecuente,
- Si tiene una pérdida parcial de visión,
- Si tiene dolor intenso en la parte alta del estómago (pancreatitis),

Deje de tomar el medicamento e informe inmediatamente a su médico.

Algunos efectos adversos pueden llegar a ser graves.

*Estos efectos adversos son **poco frecuentes**.*

- Si tiene visión borrosa,
- Si pierde capacidad auditiva,

informe a su médico tan pronto como sea posible.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Alteraciones en las pruebas de la función del riñón.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Alteraciones gastrointestinales, como náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hinchazón, estreñimiento, mala digestión.
- Erupciones
- Cefalea
- Alteraciones en las pruebas de la función del hígado
- Picor
- Alteraciones en las pruebas en la orina (proteína en la orina)

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- Mareo
- Fiebre
- Dolor de garganta
- Hinchazón en brazos y piernas
- Cambios en el color de la piel
- Ansiedad
- Alteración del sueño
- Cansancio

Si sufre alguno de estos efectos de forma grave, informe a su médico.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Disminución del número de células implicadas en la coagulación de la sangre (trombocitopenia), del número de glóbulos rojos (empeoramiento de la anemia), del número de glóbulos blancos (neutropenia) o del número de todos los tipos de células de la sangre (pancitopenia)
- Pérdida de pelo
- Piedras en el riñón
- Baja producción de orina
- Rotura de la pared del estómago o intestino que puede ser dolorosa y provocar náuseas
- Dolor fuerte en la parte alta del estómago (pancreatitis)
- Niveles anormales de ácido en la sangre

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Deferasirox Mylan

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el blíster y en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- No utilice ningún envase que esté dañado o muestre signos de manipulación.
- Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Deferasirox Mylan

El principio activo es deferasirox.

- Cada comprimido recubierto con película de Deferasirox Mylan 90 mg contiene 90 mg de deferasirox.
- Cada comprimido recubierto con película de Deferasirox Mylan 180 mg contiene 180 mg de deferasirox.
- Cada comprimido recubierto con película de Deferasirox Mylan 360 mg contiene 360 mg de deferasirox.

Los demás componentes son celulosa microcristalina, crospovidona, povidona, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra y poloxámero. La cubierta del comprimido contiene: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), macrogol/PEG (6000), talco, óxido de hierro amarillo (E172) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto de Deferasirox Mylan y contenido del envase

Deferasirox Mylan se presenta como comprimidos recubiertos con película.

- Los comprimidos recubiertos con película Deferasirox Mylan 90 mg son comprimidos recubiertos con película de color melocotón, ovalados, biconvexos y grabados (con una \mathcal{M} en una cara y DF en la otra)
- Los comprimidos recubiertos con película Deferasirox Mylan 180 mg son comprimidos recubiertos con película de color melocotón, ovalados, biconvexos y grabados (con una \mathcal{M} en una cara y DF 1 en la otra)
- Los comprimidos recubiertos con película Deferasirox Mylan 360 mg son comprimidos recubiertos con película de color melocotón, ovalados, biconvexos y grabados (con una \mathcal{M} en una cara y DF 2 en la otra)

Deferasirox Mylan está disponible en blísteres transparentes de PVC/PVDC/aluminio que contienen 30 o 90 comprimidos recubiertos con película, en blísteres unidos de 30 comprimidos recubiertos con película y en frascos de plástico blancos con tapón de rosca opaco blanco con sello de aluminio que contienen 90 o 300 comprimidos.

Los comprimidos recubiertos con película Deferasirox Mylan 360 mg también están disponibles en paquetes de blísteres de 300 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Mylan Pharmaceuticals Limited

Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irlanda

Responsable de la fabricación

Mylan Hungary Kft., Mylan utca 1, Komárom 2900, Hungría

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories t/a Mylan Dublin, Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13, Irlanda

Mylan Germany GmbH, Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe Benzstrasse 1, Bad Homburg v. d. Hoehe, Hessen, 61352, Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Mylan bvba/sprl
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел.: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

BGP Products ApS
Tlf: +45 28116932

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Generics Pharma Hellas EΠE
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél : +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Mylan Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 1694982

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Mylan Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

BGP Products UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Mylan bvba/sprl
Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Mylan EPD Kft
Tel.: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tel: +47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Mylan Healthcare d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatrix Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Mylan Finland OY
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 855 522 750

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.