

GUÍA PARA MÉDICOS

La siguiente información de seguridad complementa la información del prospecto de ROXIFER® y tiene como finalidad recordar las principales pautas para el adecuado manejo de la medicación para disminuir los riesgos identificables, potenciales o desconocidos del deferasirox. Este medicamento se encuentra bajo un plan de gestión de riesgos.

En los ensayos clínicos controlados y al azar (ECCA) en pacientes con sobrecarga de hierro transfusional y sobrecarga crónica de hierro en síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, tratados con deferasirox se identificaron los siguientes riesgos importantes que se encuentran listados en el plan de gestión de riesgos. A continuación se resaltan las principales frecuencias de estos riesgos y las recomendaciones para minimizar los mismos.

ROXIFER® deberá administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el tratamiento de la sobrecarga de hierro.

1. Toxicidad renal, falla renal y proteinuria

Frecuencia: Aumento de la creatinina sérica muy frecuente (³1/10); proteinuria: frecuente (³1/100 a <1/10).

Aumento de la creatinina sérica muy frecuente (³1/10); proteinuria: frecuente (³1/100 a <1/10).

Deferasirox puede causar falla renal aguda, que puede ser fatal en algunos pacientes y en otros requerir de diálisis. En la experiencia post comercialización se demostró que la mayoría de las muertes ocurrieron en pacientes con comorbilidades múltiples y los cuales estaban en etapas avanzadas de su enfermedad hematológica. En los ensayos clínicos, los pacientes tratados con deferasirox, experimentaron aumento en la creatinina sérica en forma dependiente de la dosis.

En los pacientes con sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones, estos aumentos ocurrieron en forma más frecuente comparados con los pacientes que fueron tratados con deferoxamina (38% versus 14%, respectivamente).

Se sugiere la medición de la creatinina sérica por duplicado (debido a variaciones en las mediciones) y la determinación del aclaramiento de creatinina (estimada por el método de Cockcroft – Gault) antes del inicio del tratamiento en todos los pacientes, para establecer un valor de confianza. El monitoreo de la creatinina sérica debe realizarse semanalmente durante el primer mes luego del inicio de la terapia o la modificación del tratamiento y luego en forma mensual. El monitoreo de la creatinina sérica y/o el aclaramiento de creatinina, debe ser más frecuente si los valores de creatinina aumentan. Puede ser necesaria la disminución de la dosis, interrupción o discontinuación del tratamiento. ROXIFER® está contraindicado en pacientes con un aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min o valores de creatinina sérica mayores de dos veces por encima del valor superior de la normalidad para la edad del paciente. Se ha reportado daño tubular renal, incluso anemia de Fanconi, en pacientes tratados con deferasirox, la mayoría niños o adolescentes con beta talasemia y valores de ferritina sérica mayor de 1500 µg/l.

En un estudio, se reportó proteinuria intermitente (proteínas urinarias/creatinina > 0,6 mg/mg) en el 18% de los pacientes tratados con deferasirox en comparación con el 7,2% de pacientes tratados con deferoxamina. Se recomienda el monitoreo mensual de la proteinuria, ya que se desconoce el mecanismo de producción como así también, su significado clínico.

Pacientes con deterioro renal

ROXIFER® deberá administrarse con cautela en pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo de valores normales para su edad. Se deberá ser especialmente cuidadoso en aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina entre 40 y 60 ml/min, particularmente en pacientes con factores adicionales de riesgo que puedan afectar la función renal, tales como medicaciones concomitantes, deshidratación o infecciones severas. Las

recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con insuficiencia renal son similares a las descritas anteriormente. Es preciso controlar mensualmente la creatinina sérica en todos los pacientes y si es necesario, disminuir la dosis diaria en 10 mg/kg.

Modificación de la dosis de ROXIFER® de acuerdo a la creatinina sérica:

Se recomienda, la siguiente modificación de la dosis, en pacientes con aumento de la creatinina sérica en tratamiento con deferasirox.

Sobrecarga de hierro secundario a transfusiones

Adultos y adolescentes (edad 16 o más años)

Si la creatinina sérica aumento en un 33% o más por encima de los valores basales promedio, se deberá repetir la creatinina en una semana y si persiste elevada en el mismo porcentaje, se debe disminuir la dosis 10 mg/kg.

Pacientes pediátricos

Se debe disminuir la dosis de deferasirox en 10 mg/ kg si los valores de creatinina sérica aumentan mas del 33% por encima de los valores normales de base y si son mayores que el limite superior de la normalidad para esa edad.

Todos los pacientes (independientemente de la edad)

Se debe discontinuar la terapia si los valores de creatinina son dos veces mayores de los valores superiores de la normalidad para esa edad o si el aclaramiento de creatinina es menor a 40 ml/ min.

Talasemia no dependiente de las transfusiones

Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 16 años)

Si la creatinina sérica aumenta en un 33% o mas por encima de los valores basales en promedio, se debe repetir la determinación de creatinina sérica dentro de una semana y si esta permanece elevada en un 33% o más, se debe suspender la terapia si la dosis es de 5 mg/ kg o disminuir en un 50% si la dosis es de 10 o 20 mg/ kg.

Pacientes pediátricos (edad 10 a 15 años)

Se debe disminuir la dosis en 5 mg/kg si los valores de creatinina sérica aumentan en un 33% por encima de los valores promedios basales y si son mayores para la edad por encima del límite superior de la normalidad.

Todos los pacientes (independientemente de la edad)

Se debe discontinuar la terapia en aquellos pacientes con valores de creatinina sérica dos veces por encima de los valores apropiados para la edad o con un aclaramiento de creatinina menor a 40 ml/min.

CONTRAINDICACIONES

ROXIFER® esta contraindicado en pacientes con creatinina sérica mayor de dos veces el valor del límite superior de la normalidad apropiado para esa edad o un aclaramiento de creatinina menor de 40 ml/min.

2. **Falla y toxicidad hepática**

Frecuencia: Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): aumento de las transaminasas. Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) hepatitis, colelitiasis. Frecuencia no conocida: insuficiencia hepática.

Se debe evitar el uso de ROXIFER® en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C). Se debe disminuir la dosis de inicio en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B). Los

pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A) o moderado (Child-Pugh B) puede tener un mayor riesgo de toxicidad hepática.

Deferasirox puede causar injuria hepática, que puede llegar a ser fatal. En uno de los estudios, 4 pacientes (1,3%) discontinuaron la terapia por toxicidad hepática (hepatitis inducida por droga en dos pacientes y aumento de las transaminasas en otros dos pacientes). En otro estudio, la misma cantidad de pacientes (4) discontinuaron la terapia (dos por hepatitis inducida por drogas y aumento en las transaminasas en los otros dos pacientes). La toxicidad hepática impresiona ser más común en los pacientes mayores de 55 años. La falla hepática fue mayor en pacientes con comorbilidades significativas, que incluyeron cirrosis hepática y falla multiorgánica.

Se recomienda la medición de transaminasas (ASAT y ALAT) y bilirrubina en todos los pacientes antes del inicio de la terapia y cada dos semanas durante el primer mes de tratamiento y luego en forma mensual. Se debe considerar la modificación de la dosis o interrupción del tratamiento en caso de elevaciones severas o persistentes.

Pacientes con deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A).

Se debe disminuir la dosis inicial en un 50% en los pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B).

Se debe evitar ROXIFER® en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C).

Es preciso controlar la función hepática en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y mensualmente a partir del segundo mes de tratamiento.

3. Úlcera gastrointestinal, hemorragia y perforación

Frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor estomacal, distensión abdominal, dispepsia. Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluyendo úlceras múltiples), úlcera duodenal. Gastritis. Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): esofagitis.

Se han reportado episodios de hemorragia gastrointestinal, incluso fatales, especialmente en pacientes ancianos con patologías hematológicas malignas avanzadas y/o bajo recuento de plaquetas. También se comunicó irritación gastrointestinal superior no fatal, úlceras y hemorragias, en pacientes adultos, en niños y adolescentes. Se sugiere el monitoreo de signos y síntomas de úlceras gastrointestinales (úlceras y hemorragia) durante el tratamiento con ROXIFER® e iniciar, prontamente, las evaluaciones adicionales y el tratamiento necesario de sospechar eventos gastrointestinales serios. El riesgo de hemorragia gastrointestinal puede aumentar cuando se administra deferasirox en combinación con drogas con potencial ulcerogénico o hemorrágico, como los anti inflamatorios (AINE), corticoides, bisfosfonatos orales o anticoagulantes. Hay reportes de úlceras complicadas con perforación gastrointestinal, incluso fatales.

4. Supresión de la médula ósea

Frecuencia: frecuencia no conocida: Pancitopenia, trombocitopenia, empeoramiento de la anemia, neutropenia.

Se han comunicado en pacientes tratados con deferasirox neutropenia, agranulocitosis, empeoramiento de la anemia, en algunos casos fatales. Los desórdenes hematológicos previos pueden aumentar este riesgo. Se recomienda el monitoreo del hemograma en todos los pacientes. Se debe interrumpir el tratamiento con ROXIFER® en pacientes que desarrollan citopenias hasta que la causa de la neutropenia halla sido determinada. ROXIFER® esta contraindicado en pacientes con recuento de plaquetas menor a $50.000/\text{mm}^3$.

5. **Aumento del riesgo de toxicidad en pacientes geriátricos**

Deferasirox está asociado con reacciones adversas serias y fatales (post comercialización) predominantemente en pacientes ancianos. Se recomienda el monitoreo frecuente de los mismos.

Geriatría

La farmacocinética de deferasirox no fue estudiada en esta población (mayores de 65 años)

6. **Hipersensibilidad**

Deferasirox puede causar serias reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema), que generalmente ocurren dentro del primer mes de tratamiento. Si la reacción es severa, se debe discontinuar el tratamiento con ROXIFER® e instituir las medidas apropiadas. ROXIFER® esta contraindicado en los pacientes con reacciones de hipersensibilidad conocidas al deferasirox.

7. **Reacciones dérmicas severas**

Frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): erupción, prurito. Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): trastornos de la pigmentación. Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens – Johnson, vasculitis leucocitoclástica, urticaria, eritema multiforme, alopecia.

Se han reportado con el uso de deferasirox reacciones dérmicas severas, incluyendo síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) y eritema multiforme. De sospecharse el SSJ o eritema multiforme, se debe discontinuar inmediatamente el tratamiento y no reintroducir la terapia con ROXIFER®.

8. **Erupciones dérmicas**

Durante el tratamiento con deferasirox pueden diagnosticarse episodios de erupciones, que pueden ser de leves a moderadas. En estos casos la terapia con ROXIFER® puede continuar sin ajustes de dosis, ya que estas erupciones generalmente resuelven en forma espontánea. En los casos severos se debe interrumpir el tratamiento con ROXIFER®. Se puede considerar, luego de la resolución de la erupción, la reintroducción con una dosis menor con aumento paulatino de la dosis.

9. **Anormalidades oculares y auditivas**

Frecuencia: trastornos oculares: poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): catarata temprana, maculopatía. Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): neuritis óptica. Trastornos del oído y del laberinto: poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): pérdida de la audición.

Las alteraciones auditivas (pérdida de la audición en la alta frecuencia, disminución de la audición) y disturbios oculares (opacidad del cristalino, cataratas, elevaciones de la presión intraocular y desórdenes en la retina) fueron reportados en una frecuencia muy baja $< 1\%$ en los ensayos clínicos. Antes de iniciar el tratamiento con ROXIFER® se sugiere la realización de una audiometría y exámenes oftalmológicos (examen con lámpara de hendidura y fondo de ojo) y luego en intervalos regulares (cada 12 meses). De presentarse alteraciones, el monitoreo debe ser mas frecuente. Se puede considerar la disminución en la dosis o la interrupción del tratamiento.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Sobrecarga de hierro transfusional

La terapia con ROXIFER® se debe considerar en pacientes con evidencia de sobrecarga de hierro secundaria a transfusiones. Dentro de estos pacientes se encuentran aquellos que recibieron al menos 100 ml/kg de glóbulos rojos concentrados (por ejemplo: al menos 20 unidades de glóbulos rojos concentrados para una persona que pesa 40 kg o más) y una ferritina sérica mayor de 1000 mcg/l.

Antes del tratamiento, se debe obtener:

- Valores de ferritina sérica

- Valores de creatinina sérica por duplicado (debido a las variaciones en las medidas) y la determinación del aclaramiento de creatinina (método de Cockcroft – Gault).
- Transaminasas séricas y bilirrubina
- Exámenes basales de audición y oftalmológicos.

Dosis Inicial

Se recomienda una dosis inicial de ROXIFER® de 20 mg/kg/día.

Las dosis (en mg/Kg) deben calcularse y redondearse al comprimido entero de la concentración más cercana. ROXIFER® está disponible en 3 dosis farmacéuticas (125 mg, 250 mg y 500 mg).

Ajuste de dosis

Luego del comienzo de la terapia, se deben monitorear los valores séricos de ferritina en forma mensual y ajustar la dosis de ROXIFER®, de ser necesario cada 3 a 6 meses, basándose en la tendencia de la ferritina sérica. Los ajustes de dosis se pueden llevar a cabo por pasos de 5 a 10 mg/kg y deberán personalizarse de acuerdo con los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Los pacientes que no son controlados con dosis de 30 mg/kg (por ejemplo: pacientes con valores de ferritina sérica persistentemente por encima de 2500 µg/l y sin una tendencia decreciente en el tiempo), deben considerarse dosis de hasta 40 mg/kg. No se recomiendan dosis por encima de 40 mg/kg.

En pacientes que alcanzaron los valores deseados de ferritina sérica (habitualmente entre 500 y 1000 µg/l), debiera considerarse reducir la dosis de ROXIFER® administrada en pasos de 5 a 10 mg/kg, para mantener los niveles de ferritina sérica dentro del rango deseado.

Se debe considerar la interrupción temporaria de ROXIFER® en pacientes con valores de ferritina por debajo de 500 µg/ml.

Tal como ocurre con otros tratamientos quelantes de hierro, el riesgo de toxicidad de ROXIFER® puede verse incrementado cuando se administran dosis elevadas en pacientes con baja sobrecarga de hierro o con niveles de ferritina sérica que están apenas elevadas.

Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en síndromes talasémicos no dependiente de transfusiones.

ROXIFER® debe ser considerado en aquellos pacientes con talasemia no dependiente de transfusiones con una carga hepática de Hierro (CHH) de al menos 5 mg Fe/g dw y una ferritina sérica mayor de 300 µg/l.

Dosis de inicio

La dosis recomendada de ROXIFER® es de 10 mg/kg de peso corporal una vez por día. El cálculo de la dosis (mg/kg/día) debe acercarse al comprimido entero más próximo.

En aquellos pacientes con valores basales de 15 mg Fe/g dw, debe considerarse dosis de 20 mg/kg/día luego de cuatro semanas.

Ajuste de dosis

Durante el tratamiento se deben seguir las siguientes recomendaciones.

.Monitorear los valores de ferritina sérica en forma mensual e interrumpir la terapia cuando los valores sean menores de 300 µg/l y la CHH disminuya a valores menores de 3 mg Fe/g dw.

.Monitorear la CHH cada seis meses, si la misma permanece por encima de 7 mg/Fe/g dw, se debe aumentar la dosis de deferasirox hasta un máximo de 20 mg/kg/día.

.Si luego de seis meses de tratamiento, los valores de la CHH se mantienen entre 3 – 7 mg Fe/g dw, se debe continuar la terapia con deferasirox con dosis no mayores de 10 mg/kg/día.

.Se debe interrumpir el tratamiento con deferasirox cuando los valores de la CHH sean menores de 3 mg Fe/g dw y se debe seguir monitoreando sus valores.

.Se deben solicitar recuentos de glóbulos blancos, funciones hepáticas y renales.

.Se debe restaurar la terapia con deferasirox cuando los valores de la CHH sean superiores a 5 mg Fe/g dw.

Poblaciones especiales (Sobrecarga de hierro transfusional y síndromes talasémicos no dependiente de transfusiones)

Pacientes con deterioro hepático

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A).

Se debe disminuir la dosis inicial en un 50% en los pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B).

Se debe evitar ROXIFER® en pacientes con deterioro hepático severo (Child-Pugh C).

Es preciso controlar la función hepática en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento, cada 2 semanas durante el primer mes y mensualmente a partir del segundo mes de tratamiento.

Pacientes con deterioro renal

ROXIFER® deberá administrarse con cautela en pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo de valores normales para su edad. Se deberá ser especialmente cuidadoso en aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina entre 40 y 60 ml/min, particularmente en pacientes con factores adicionales de riesgo que puedan afectar la función renal, tales como medicaciones concomitantes, deshidratación o infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con insuficiencia renal son similares a las descritas anteriormente. Es preciso controlar mensualmente la creatinina sérica en todos los pacientes y si es necesario, disminuir la dosis diaria en 10 mg/kg.

Modificación de la dosis de ROXIFER® de acuerdo a la creatinina sérica:

Se recomienda, la siguiente modificación de la dosis, en pacientes con aumento de la creatinina sérica en tratamiento con deferasirox.

Sobrecarga de hierro secundario a transfusiones

Adultos y adolescentes (edad 16 o más años)

Si la creatinina sérica aumento en un 33% o más por encima de los valores basales promedio, se deberá repetir la creatinina en una semana y si persiste elevada en el mismo porcentaje, se debe disminuir la dosis 10 mg/ kg.

Pacientes pediátricos

Se debe disminuir la dosis de deferasirox en 10 mg/ kg si los valores de creatinina sérica aumentan mas del 33% por encima de los valores normales de base y si son mayores que el limite superior de la normalidad para esa edad.

Todos los pacientes (independientemente de la edad)

Se debe discontinuar la terapia si los valores de creatinina son dos veces mayores de los valores superiores de la normalidad para esa edad o si el aclaramiento de creatinina es menor a 40 ml/ min.

Talasemia no dependiente de las transfusiones

Adultos y adolescentes (edad igual o superior a 16 años)

Si la creatinina sérica aumenta en un 33% o mas por encima de los valores basales en promedio, se debe repetir la determinación de creatinina sérica dentro de una semana y si esta permanece elevada en un 33% o más, se debe suspender la terapia si la dosis es de 5 mg/ kg o disminuir en un 50% si la dosis es de 10 o 20 mg/ kg.

Pacientes pediátricos (edad 10 a 15 años)

Se debe disminuir la dosis en 5 mg/kg si los valores de creatinina sérica aumentan en un 33% por encima de los valores promedios basales y si son mayores para la edad por encima del límite superior de la normalidad.

Todos los pacientes (independientemente de la edad)

Se debe discontinuar la terapia en aquellos pacientes con valores de creatinina sérica dos veces por encima de los valores apropiados para la edad o con un aclaramiento de creatinina menor a 40 ml/min.

Modificación de la dosis basándose en medicaciones concomitantes

Inductores de la UDP glucuronosiltransferasa (UGT)

El uso concomitante de inductores de la UGT disminuye la exposición sistémica del deferasirox. Se debe evitar el uso de inductores potentes de la UGT, como: rifampicina, Fenitoína, fenobarbital, ritonavir. Si se debe administrar ROXIFER® con algunos de estos agentes, se debe considerar en aumentar la dosis de ROXIFER® en un 50% y monitorear los valores de ferritina sérica y la respuesta clínica para futuras modificaciones.

Secuestradores de ácidos biliares.

El uso concomitante de secuestradores de los ácidos biliares disminuye la exposición sistémica de deferasirox (por ejemplo: colestiramina, colesevelam, colestipol). Si se administra deferasirox con algunos de estos agentes, se debe considerar un aumento en la dosis inicial de deferasirox en una 50% y monitorear los valores séricos de ferritina y la respuesta clínica para evaluar modificaciones de la dosis.

Administración

Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros. Se debe tomar ROXIFER® en forma diaria, con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de comer y preferiblemente todos los días a la misma hora. Los comprimidos se dispersan removiéndose en un vaso con agua o jugo de manzana o naranja (100 – 200 ml) hasta obtener una suspensión fina. Luego de bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de líquido y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado adheridos a las superficies. No se debe tomar deferasirox con antiácidos que contengan aluminio. No se recomienda la dispersión en bebidas gaseosas o leche debido a la formación de espuma y a la lentitud de la dispersión, respectivamente.

Usted debe notificar al laboratorio Bioprofarma S.A. cualquier efecto adverso durante el tratamiento con ROXIFER® (deferasirox).

Teléfono: 4016-6200

farmacovigilancia@bioprofarma.com