

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 1
14 de noviembre de 2011

Exjade

Departamento de Registro Farmacéutico

EXJADE®
(deferasirox)

| |
|---|
| INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS |
| 24 OCT 2012 |
| N° Ref: MT 354399/12 |
| N° Registro: F-15363/10 |
| Firma Profesional:  |

125 mg, 250 mg y 500 mg, comprimidos dispersables
(las dosis farmacéuticas disponibles pueden diferir según el país)

Prospecto internacional**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

MT354399/12

Reg. ISP N° F-15363/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**

Novartis
Prospecto Internacional

Página 2
14 de noviembre de 2011

Exjade

Autor del IPL: Pedda Reddy

Autor(es) del CDS: Lincy Thomas, Sandra Jullian, Alexander Chesi, Anne Frederick, Andras Megyeri

Aprobación por GLC: 5 de mayo de 2009, modif. el 2 de julio de 2009, el 15 de junio de 2010, el 8 de diciembre de 2010, el 28 de julio de 2011 y el 28 de octubre de 2011.

Fecha de distribución: 14 de noviembre de 2011

Número de referencia: N/A

Versión del documento: Última

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 3
14 de noviembre de 2011Exjade

Exjade®

Quelante de hierro.

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**Forma farmacéutica**

Comprimidos dispersables.

Sustancia farmacéutica

Cada comprimido dispersable contiene 125, 250 o 500 mg de deferasirox como sustancia farmacéutica.

Es posible que algunas dosis farmacéuticas no estén disponibles en todos los países.

Excipientes

Monohidrato de lactosa, crospovidona, celulosa microcristalina, povidona (K30), lauril sulfato de sodio, dióxido de silicio, estearato de magnesio.

INDICACIONES

Exjade está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas (hemosiderosis transfusional) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de los dos años de edad).

Exjade también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en pacientes de por lo menos 10 años de edad que padecen síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**Sobrecarga transfusional de hierro****Posología**

Se recomienda iniciar el tratamiento con Exjade después de la transfusión de unas 20 unidades de concentrado de eritrocitos (esto es, unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

MT354399/12

Reg. ISP N° F-15363/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**

Novartis
Prospecto Internacional

Página 4
14 de noviembre de 2011

Exjade

presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej.: ferritina sérica $>1000 \mu\text{g/l}$). Las dosis (en mg/kg) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante de hierro son la eliminación de la cantidad de hierro administrado en las transfusiones y, si procede, la reducción de la carga de hierro existente. La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 20 mg/kg de peso corporal.

En los pacientes que reciben más de 14 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (aprox. >4 unidades/mes por adulto) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 30 mg/kg.

En los pacientes que reciben menos de 7 ml/kg/mes de concentrado de eritrocitos (aprox. <2 unidades/mes por adulto) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro del cuerpo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 10 mg/kg.

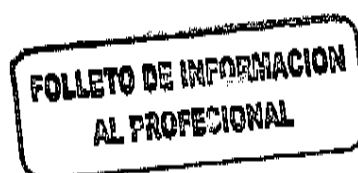
En los pacientes que ya estén adecuadamente tratados con deferoxamina se puede administrar una dosis inicial de Exjade igual a la mitad de la dosis de deferoxamina (p. ej.: un paciente que recibe 40 mg/kg/día de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 20 mg/kg/día de Exjade).

Ajuste de la dosis

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, reajustar cada 3 o 6 meses la dosis de Exjade, según la tendencia que exhiba la ferritina sérica. Los reajustes de la dosis se pueden realizar gradualmente a razón de 5 a 10 mg/kg por vez y deberán adaptarse a los objetivos terapéuticos y la respuesta de cada paciente (mantenimiento o reducción de la carga de hierro). Si no se logra un control suficiente con dosis de 30 mg/kg (por ejemplo, las concentraciones de ferritina séricas son persistentemente superiores a $2500 \mu\text{g/l}$ y no dan muestras de disminuir con el tiempo) puede considerarse la administración de hasta 40 mg/kg. No se recomiendan las dosis superiores a 40 mg/kg, pues se tiene escasa experiencia de administración de tales dosis.

En los pacientes cuyas concentraciones séricas de ferritina han alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y $1000 \mu\text{g/l}$), se debe considerar la reducción gradual de la dosis a razón de 5 o 10 mg/kg por vez a fin de mantener las concentraciones séricas de ferritina dentro del intervalo de valores deseados. Si la concentración de ferritina sérica es permanentemente inferior a $500 \mu\text{g/l}$, se debe considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede

Página 4 de 27



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 5
14 de noviembre de 2011

Exjade

con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas levemente altas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones**Posología**

El tratamiento quelante debe iniciarse solamente cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH] ≥ 5 mg de Fe/g de peso seco [ps] o ferritina sérica sistemáticamente > 800 $\mu\text{g/l}$). En los pacientes sin determinación de CHH se ha de tener cuidado durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de extrema quelación.

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada de Exjade es de 10 mg/kg de peso corporal.

Ajuste de la dosis

Se recomienda vigilar la ferritina sérica una vez por mes. Cada 3 o 6 meses de tratamiento hay que considerar la posibilidad de aumentar la dosis a razón de 5 a 10 mg/kg cada vez si la CHH del paciente es ≥ 7 mg de Fe/g de ps, o la ferritina sérica es sistemáticamente > 2000 $\mu\text{g/l}$ y no tiende a disminuir y el paciente tolera bien el medicamento. No se recomiendan las dosis mayores que 20 mg/kg pues no se tiene experiencia de administración de tales dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

En los pacientes cuya CHH no se ha determinado y en los que la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$, la dosis no debe sobrepasar los 10 mg/kg.

En los pacientes en los que se ha aumentado la dosis a > 10 mg/kg, se recomienda reducir la dosis a 10 mg/kg o menos si la CHH es < 7 mg de Fe/g de ps o la ferritina sérica es ≤ 2000 $\mu\text{g/l}$.

El tratamiento debe interrumpirse una vez que se haya logrado una concentración satisfactoria de hierro corporal (CHH < 3 mg de Fe/g de ps o ferritina sérica < 300 $\mu\text{g/l}$). Debe reanudarse cuando la vigilancia clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 6
14 de noviembre de 2011Exjade

Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones**Poblaciones especiales****Pacientes con disfunción renal**

El tratamiento con Exjade se deberá administrar con cautela a pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Se debe tener una especial precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 ml/min, especialmente en los casos en los que existen factores de riesgo adicionales que pueden menoscabar la función renal, como la comedicación, la deshidratación o las infecciones agudas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son similares a las descritas anteriormente. Se debe supervisar mensualmente la concentración de creatinina sérica en todos los pacientes y, en caso necesario, se puede reducir la dosis diaria en 10 mg/kg (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Pacientes con disfunción hepática

Exjade se ha estudiado en sujetos con disfunción hepática de un ensayo clínico. En los pacientes con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh), la dosis inicial debe reducirse en un 50%. Exjade no debe utilizarse en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Se debe vigilar la función hepática en todos los pacientes antes de instaurar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente de forma mensual (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

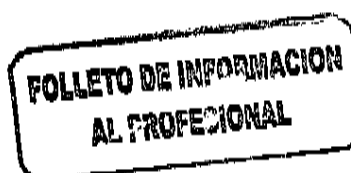
Pacientes pediátricos

Las recomendaciones posológicas para los adultos son asimismo válidas para los pacientes pediátricos. A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta las variaciones temporales de peso de los pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada

Las recomendaciones posológicas para los pacientes de edad avanzada son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los pacientes ancianos padecieron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria su

Página 6 de 27



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 7
14 de noviembre de 2011

Exjade

observación atenta en caso de que se produzcan reacciones adversas que puedan necesitar un ajuste de la dosis.

Modo de administración

Exjade se debe tomar una vez al día con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora cada día. Los comprimidos se disgregan por agitación en un vaso de agua o de jugo de manzana o de naranja (de 100 a 200 ml) hasta obtener una suspensión fina. Una vez bebida la suspensión, se debe enjuagar el vaso con un pequeño volumen de agua o de jugo para resuspender y beber los restos de medicamento que hubiesen quedado. Los comprimidos no se deben masticar ni tragar enteros. No se recomienda disgregar los comprimidos en bebidas gaseosas o leche debido a la formación de espuma o la lenta disgregación, respectivamente.

CONTRAINDICACIONES

Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica dos veces mayor (>2) que el límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.

Pacientes afectos de un síndrome mielodisplásico de riesgo elevado y pacientes con otras neoplasias malignas hemáticas y no hemáticas que no se beneficiarán de un tratamiento quelante debido al rápido avance de su enfermedad.

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La decisión de eliminar el hierro acumulado se tomará caso por caso, en función de los beneficios y riesgos clínicos previstos del tratamiento quelante (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Se ha de tener cautela en los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

Riñón

En los pacientes tratados con Exjade se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda con el uso comercial de Exjade (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis.

Página 7 de 27

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 8
14 de noviembre de 2011

Exjade

Se recomienda la determinación por duplicado de la creatinina sérica o la depuración de creatinina antes de iniciar el tratamiento, así como su vigilancia mensual durante el mismo.

Los pacientes con trastornos renales existentes o los pacientes tratados con medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones, por lo que se recomienda la supervisión semanal de la creatinina sérica o la depuración de creatinina durante el primer mes después del inicio o de la modificación de la terapia y luego una vez por mes. Se debe tener una especial precaución en los pacientes con depuración de creatinina entre 40 y menos de 60 ml/min, especialmente en los casos en los que existen factores de riesgo adicionales que pueden menoscabar la función renal, como la comedición, la deshidratación o las infecciones agudas.

Se han comunicado tubulopatías renales en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina <1500 µg/l.

Se deben hacer análisis mensuales de proteinuria.

Se ha de procurar que los pacientes que sufren diarrea o vómitos estén adecuadamente hidratados.

En los pacientes adultos, la dosis diaria de Exjade se puede reducir en 10 mg/kg si se observa un incremento no progresivo de la creatinina sérica un 33% superior al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, y que no pueda atribuirse a otras causas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En los pacientes pediátricos se puede reducir la dosis en 10 mg/kg si las concentraciones de creatinina sérica sobrepasan el límite superior normal para la edad durante dos consultas sucesivas.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica mayor que el límite superior de lo normal, se interrumpirá el tratamiento con Exjade. El tratamiento con Exjade puede reanudarse según las circunstancias clínicas de cada paciente.

Hígado

No se recomienda la administración de Exjade en los pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). El tratamiento con Exjade se ha instaurado solamente en pacientes cuyas concentraciones iniciales de transaminasas hepáticas eran hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores. Tales concentraciones de transaminasas no modifican la farmacocinética del deferasirox. El deferasirox se elimina principalmente por glucuronidación y se metaboliza en grado mínimo (en torno al 8%) a través del sistema oxidativo del citocromo P450 (véase el apartado FARMACOLOGÍA CLÍNICA).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 9
14 de noviembre de 2011

Exjade

Se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativa de hepatitis, en los ensayos clínicos. Ha habido casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade tras la aprobación del medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática incumbían a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o fallo multiorgánico; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda supervisar las transaminasas séricas, la bilirrubina y la fosfatasa alcalina antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante el primer mes y posteriormente una vez por mes. Si se observa un incremento persistente y progresivo de las transaminasas séricas no atribuible a otras causas, se debe interrumpir el tratamiento con Exjade. Una vez que se haya esclarecido la causa de las anomalías en las pruebas de la función hepática o que se hayan normalizado las cifras, se debe estimar la pertinencia de reanudar cautelosamente el tratamiento con Exjade a una dosis inferior, seguido por un aumento gradual de la dosis.

Trastornos sanguíneos

Tras la aprobación de Exjade ha habido notificaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hemáticos subyacentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular ósea (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce la relación exacta entre estos episodios y el tratamiento con Exjade. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hemáticos, debe controlarse regularmente el hemograma. Se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento con Exjade en los pacientes que presenten citopenias criptógenas. En cuanto se haya determinado la causa de la citopenia se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con Exjade.

Gastrointestinal

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Exjade. Se han registrado casos de úlceras y hemorragias gastroduodenales en pacientes, como niños y adolescentes, que recibían Exjade. Ha habido informes esporádicos de hemorragias gastrointestinales mortales, especialmente en pacientes ancianos que padecían neoplasias hemáticas avanzadas de carácter maligno o tenían cifras reducidas de trombocitos. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Los médicos y los pacientes deben permanecer atentos a los signos y síntomas de úlcera y hemorragia gastrointestinales durante el tratamiento con Exjade y emprender rápidamente un estudio y un tratamiento adicionales cuando se sospeche un acontecimiento adverso gastrointestinal grave.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 10
14 de noviembre de 2011

Exjade

Se debe tener precaución en los pacientes que utilizan Exjade asociado a fármacos potencialmente ulcerógenos, como los AINE, los corticosteroides o los bisfosfonatos orales, así como en los pacientes que reciben anticoagulantes (véase el apartado INTERACCIONES) y en los pacientes con cifras de trombocitos $<50 \times 10^9/l$.

Reacciones de hipersensibilidad

Se han dado casos esporádicos de reacciones de hipersensibilidad graves (como anafilaxia y angioedema) en pacientes que utilizaban Exjade. Casi siempre se producían durante el primer mes de tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Si las reacciones fueran graves, se interrumpirá la administración de Exjade y se realizarán las intervenciones médicas apropiadas.

Trastornos cutáneos

Durante el tratamiento con Exjade pueden aparecer exantemas. Si son de una intensidad entre leve y moderada se podrá continuar el tratamiento con Exjade sin proceder a reajustes de la dosis, ya que los exantemas a menudo desaparecen de forma espontánea. En el caso de que sean más graves y obliguen a una interrupción del tratamiento, se puede reanudar la administración de Exjade una vez que los exantemas hayan cedido, pero a una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual. En casos graves, tal reanudación puede llevarse a cabo en combinación con un breve período de administración de corticosteroides orales. Se han descrito casos inusuales de eritema multiforme durante el tratamiento con Exjade.

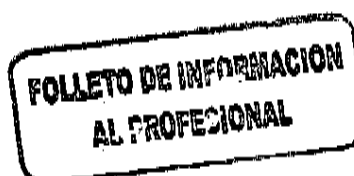
Visión y audición

Se han comunicado trastornos auditivos (hipoacusia) y oculares (opacidad del cristalino) en los tratamientos con Exjade (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se recomienda la realización de pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Exjade y, luego, a intervalos regulares (cada 12 meses). Si se observan anomalías, tal vez sea necesario reducir la dosis o suspender la administración.

Otras consideraciones

Como sucede con otros tratamientos quelantes de hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis desmesuradamente altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas ligeramente altas.

Exjade no se ha asociado con un retraso del crecimiento en los niños supervisados durante un período de hasta 5 años en los ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 11
14 de noviembre de 2011

Exjade

general, se pueden vigilar el peso corporal y el aumento de estatura a intervalos regulares (cada 12 meses) en los pacientes pediátricos.

Exjade no debe administrarse en asociación con otros quelantes de hierro, ya que la inocuidad de dichas asociaciones aún no ha sido establecida.

Los comprimidos contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada mg de deferasirox). No se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios inusuales de intolerancia a la galactosa, deficiencia grave de lactasa o absorción deficiente de glucosa o galactosa.

Conducción y uso de máquinas

No se han estudiado los efectos de Exjade sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Los pacientes que sientan mareos frecuentes como acontecimiento adverso deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen máquinas.

REACCIONES ADVERSAS**Resumen del perfil toxicológico**

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con sobrecarga transfusional de hierro, las reacciones que se observaron con mayor frecuencia durante el tratamiento crónico con Exjade en los pacientes adultos y pediátricos fueron los trastornos gastrointestinales, que se registraron en alrededor del 26% de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), y el exantema cutáneo, descrito en cerca del 7% de los pacientes. Estas reacciones dependen de la dosis, son en su mayoría leves o moderadas, generalmente transitorias y casi todas desaparecen, incluso si prosigue el tratamiento. En alrededor del 36% de los pacientes se observan incrementos leves y no progresivos de la creatinina sérica, la mayoría de las veces dentro del intervalo normal de valores. Dichos incrementos dependen de la dosis, suelen resolverse espontáneamente y en ocasiones se alivian al reducir la dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES)

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con sobrecarga transfusional de hierro, se notificaron elevaciones de transaminasas hepáticas en cerca del 2% de los pacientes. Éstas no dependían de la dosis y la mayor parte de los pacientes exhibían valores elevados antes de recibir Exjade. Las cifras de transaminasas más de 10 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis, no son frecuentes (0,3 %). Ha habido casos de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade tras la aprobación del medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática incumbían a pacientes que padecían

Página 11 de 27

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg

Novartis
Prospecto Internacional

Página 12
14 de noviembre de 2011

Exjade

enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o fallo multiorgánico; algunos de esos casos tuvieron un desenlace mortal.

En un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo con placebo de un año de duración efectuado en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro, los acontecimientos adversos más frecuentes referidos por los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de Exjade fueron la diarrea (9,1%), el exantema (9,1%) y las náuseas (7,3%). Se registraron cifras anómalas de creatinina sérica y depuración de creatinina en el 5,5% y el 1,8% de los pacientes que recibieron 10 mg/kg/día de Exjade, respectivamente. Se comunicaron cifras elevadas de transaminasas hepáticas de más del doble del valor inicial y de un quintuplo del límite superior del intervalo normal de valores en el 1,8% de los pacientes tratados con 10 mg/kg/día de Exjade.

Durante la administración de quelantes de hierro, así como de Exjade, ocasionalmente se ha observado opacidad del cristalino (principio de cataratas) y una menor audición de las frecuencias altas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Las reacciones adversas que figuran seguidamente en la Tabla 1 se han registrado después del tratamiento con Exjade en estudios clínicos. Las reacciones adversas se han ordenado aplicando la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$); frecuente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10\ 000$). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad.

Resumen tabulado de reacciones adversas registradas en los ensayos clínicos

Tabla 1 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

| | |
|---|-----------------------------------|
| Trastornos psiquiátricos | |
| Infrecuente: | Ansiedad, trastornos del sueño |
| Trastornos del sistema nervioso | |
| Frecuente: | Dolor de cabeza (cefalea) |
| Infrecuente: | Mareos |
| Trastornos oculares | |
| Infrecuente: | Cataratas prematuras, maculopatía |
| Rara: | Neuritis óptica |
| Trastornos del oído y del laberinto | |
| Infrecuente: | Pérdida de audición |
| Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino | |
| Infrecuente: | Dolor laringofaríngeo |

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg

Novartis
Prospecto Internacional

Página 13
14 de noviembre de 2011

Exjade

Trastornos gastrointestinales

| | |
|--------------|--|
| Frecuente: | Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia |
| Infrecuente: | Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluidas las úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis |
| Rara: | Esofagitis |

Trastornos hepatobiliares

| | |
|--------------|--------------------------|
| Frecuente: | Aumento de transaminasas |
| Infrecuente: | Hepatitis, colestasis |

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

| | |
|--------------|------------------------------|
| Frecuente: | Exantema, prurito |
| Infrecuente: | Trastorno de la pigmentación |
| Rara: | Eritema multiforme |

Trastornos renales y urinarios

| | |
|-----------------|---|
| Muy frecuentes: | Aumento de creatinina sérica |
| Frecuente: | Proteinuria |
| Infrecuente: | Tubulopatía renal (síndrome de Fanconi) |

Trastornos generales y en el lugar de la administración

| | |
|--------------|---------------------------------|
| Infrecuente: | Pirexia (fiebre), edema, fatiga |
|--------------|---------------------------------|

Lista de reacciones adversas procedentes de comunicaciones espontáneas efectuadas desde la comercialización del producto

Las reacciones adversas de la Tabla 2 son comunicadas de forma voluntaria y no siempre es posible establecer de manera fiable su frecuencia o relación causal con la exposición al fármaco.

Tabla 2 Reacciones adversas procedentes de notificaciones espontáneas

Trastornos renales y urinarios

Insuficiencia renal aguda (sobre todo aumento de creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores y generalmente reversible tras interrumpir el tratamiento), nefritis tubulointersticial

Trastornos hepatobiliares

Insuficiencia hepática

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Vasculitis leucocitoclástica, urticaria, alopecia

Trastornos del sistema inmunitario

Reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema)

Página 13 de 27

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 14
14 de noviembre de 2011

Exjade

Tras la aprobación de Exjade ha habido notificaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias, como neutrocitopenia y trombocitopenia, en los pacientes tratados con este medicamento. La mayoría de estos pacientes padecían trastornos hemáticos subyacentes que suelen asociarse a insuficiencia medular ósea (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se desconoce la relación exacta entre estos episodios y el tratamiento con Exjade.

Población pediátrica

Se han comunicado tubulopatias renales en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de dichos pacientes eran niños o adolescentes con betatalasemia y concentraciones séricas de ferritina <1500 µg/l.

INTERACCIONES**Sustancias que pueden disminuir la exposición general a Exjade**

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade (dosis únicas de 30 mg/kg) y el inductor potente de la UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), la rifampicina (dosis repetidas de 600 mg/día), redujo la exposición al deferasirox en un 44% (IC del 90%: 37% a 51%). Por consiguiente, el uso simultáneo de Exjade con inductores potentes de la UGT (p. ej.: rifampicina, fenitoína, fenobarbital, ritonavir) puede menoscabar la eficacia de Exjade. Cuando se administre concurrentemente Exjade y un inductor potente de la UGT, se debe pensar en el aumento de la dosis de Exjade según la respuesta clínica al tratamiento.

Interacción con alimentos

La biodisponibilidad del deferasirox puede aumentar en grado variable cuando el fármaco se administra con alimentos. Por lo tanto, Exjade se debe tomar con el estómago vacío, al menos 30 minutos antes de comer, de preferencia a la misma hora cada día (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Interacción con el midazolam y otras sustancias metabolizadas por el CYP3A4

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade y el midazolam (un sustrato del CYP3A4) redujo la exposición al midazolam en un 17% (IC del 90%: 8% a 26%). En la práctica clínica, este efecto puede ser más pronunciado. En consecuencia, dada la posible disminución de la eficacia, debe tenerse precaución cuando el deferasirox se administre

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 15
14 de noviembre de 2011

Exjade

con sustancias metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., ciclosporina, simvastatina, anticonceptivos hormonales).

Interacción con la repaglinida y otras sustancias metabolizadas por el CYP2C8

En un estudio con voluntarios sanos, la administración concomitante de Exjade (en dosis repetidas de 30 mg/kg/día) y el sustrato del CYP2C8, la repaglinida (en dosis únicas de 0,5 mg), aumentó el AUC y la C_{\max} de la repaglinida en un 131% (IC del 90%: 103% al 164%) y en un 62% (IC del 90%: 42% al 84%), respectivamente. Cuando Exjade se administre al mismo tiempo que la repaglinida, se debe realizar una cuidadosa supervisión de la concentración de glucosa. No se puede excluir que existan interacciones entre Exjade y otros sustratos del CYP2C8, como el paclitaxel.

Interacción con la teofilina y otras sustancias metabolizadas por el CYP1A2

En un estudio con voluntarios sanos, la administración simultánea de Exjade (en dosis repetidas de 30 mg/kg/d) y del sustrato del CYP1A2, la teofilina (en dosis únicas de 120 mg), aumentó el AUC de la teofilina en un 84% (IC del 90%: 73% a 95%). La C_{\max} tras dosis únicas no varió, pero cabe esperar que aumente la C_{\max} de teofilina con la administración crónica. Cuando Exjade se administre con la teofilina, se debe considerar la posibilidad de supervisar la concentración de teofilina y la posible reducción de la dosis de esta última sustancia. Puede que ocurran interacciones entre Exjade y otros sustratos del CYP1A2.

Información adicional

No se han observado interacciones entre el deferasirox (Exjade) y la digoxina en los voluntarios sanos.

No se ha estudiado formalmente la administración simultánea de Exjade con la vitamina C. La vitamina C, en dosis de hasta 200 mg diarios, no se ha asociado con efectos adversos.

Interacciones previstas por las que no se recomienda el uso concomitante

No se ha estudiado formalmente la administración simultánea de Exjade con antiácidos que contienen aluminio. Si bien el deferasirox presenta mucho menor afinidad por el aluminio que por el hierro, los comprimidos de Exjade no deben tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La administración concomitante de Exjade con fármacos de conocido potencial ulcerógeno, como los AINE, corticoesteroides y bisfósfonatos orales, y el uso de Exjade en pacientes tratados con



MT354399/12

Reg. ISP N° F-15363/10

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**

Novartis
Prospecto Internacional

Página 16
14 de noviembre de 2011

Exjade

anticoagulantes puede aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al deferasirox durante el embarazo. Los estudios realizados en animales revelan una cierta toxicidad para la función reproductora cuando la dosis es tóxica para la progenitora (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA). Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Como medida de precaución, se recomienda no administrar Exjade durante el embarazo, salvo en caso estrictamente necesario.

Lactancia

Los estudios con animales revelan que el deferasirox se secreta de forma rápida y extensa en la leche materna. No se advirtió ningún efecto en las crías. Se ignora si lo mismo ocurre en la leche humana. No se recomienda la administración de Exjade durante la lactancia.

SOBREDOSIS

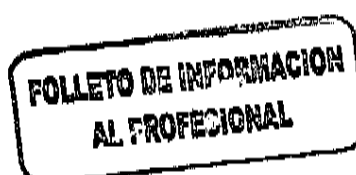
Se han registrado casos de sobredosis (consumo de dosis 2 a 3 veces mayores que la recetada para varias semanas). Uno de ellos dio por resultado una hepatitis subclínica que se resolvió sin secuelas duraderas tras suspender la administración. Las dosis únicas de 80 mg/kg fueron bien toleradas por pacientes talasémicos con sobrecarga de hierro, observándose tan sólo náuseas y diarreas leves. También fueron bien toleradas las dosis únicas de hasta 40 mg/kg en los sujetos sanos.

Las náuseas, los vómitos, el dolor de cabeza y la diarrea pueden ser signos de intoxicación aguda. Es posible contrarrestar la intoxicación mediante la inducción del vómito (emesis) o a través de un lavado gástrico o un tratamiento sintomático.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

El deferasirox es un quelante oralmente activo con gran selectividad por el hierro (III). Se trata de un ligando tridentado que se fija con gran afinidad al hierro, en proporción 2:1. El deferasirox



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 17
14 de noviembre de 2011

Exjade

facilita la eliminación de hierro, principalmente por vía fecal. Tiene poca afinidad por el cinc y el cobre y no produce concentraciones séricas constantemente reducidas de dichos metales.

Farmacodinamia

En un estudio del balance metabólico de hierro efectuado en pacientes adultos talasémicos con sobrecarga de hierro, la administración diaria de Exjade en dosis de 10, 20 o 40 mg/kg indujo una excreción media neta de 0,119, 0,329 o 0,445 mg de Fe/kg de peso corporal/día, respectivamente.

Exjade ha sido estudiado en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 2 años) con sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas. La betatalasemia, la anemia drepanocítica y otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos, síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y otras anemias extremadamente raras) son enfermedades subyacentes que precisan transfusiones.

El tratamiento diario con Exjade en dosis de 20 y 30 mg/kg durante un año en adultos y pacientes pediátricos con betatalasemia que recibían transfusiones frecuentes dio lugar a reducciones de los indicadores del hierro corporal total; la concentración hepática de hierro disminuyó en unos -0,4 y -8,9 mg de Fe/g de hígado (peso seco de la biopsia) por término medio, respectivamente, y la ferritina sérica se redujo en unos -36 y -926 µg/l por término medio, respectivamente. A esas mismas dosis, el cociente eliminación de hierro/ absorción de hierro fue igual a 1,02 (indicador de un balance neto de hierro) y 1,67 (indicador de una eliminación neta de hierro), respectivamente. Exjade indujo respuestas similares en pacientes con sobrecarga de hierro afectados por otras anemias. Las dosis diarias de 10 mg/kg administradas durante un año pueden mantener las concentraciones de hierro hepático y de ferritina sérica e inducir un equilibrio férrico neto en los pacientes que reciben transfusiones infrecuentes o exanguinotransfusiones (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Las cifras de ferritina sérica, determinadas en los controles mensuales, reflejaban los cambios de concentración del hierro hepático, lo cual indica que las tendencias de dichas cifras pueden servir para vigilar la respuesta al tratamiento.

En los pacientes con siderosis cardíaca (T2* <20 ms en la RMN), el tratamiento con Exjade elimina el hierro cardíaco, a juzgar por las mejoras progresivas de los valores en T2* registrados a lo largo de 3 años de observación. En los pacientes sin siderosis cardíaca, Exjade previno el depósito clínicamente importante de hierro cardíaco (mantenimiento del T2* en un valor >20 ms) a lo largo de un año de observación, pese a la significativa exposición a frecuentes transfusiones.

En los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro, el tratamiento con una dosis de Exjade de 10 mg/kg/día durante un año produjo una reducción de la concentración media de hierro hepático con respecto al inicio de -3,80 mg de

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 18
14 de noviembre de 2011

Exjado

Fe/g de ps, mientras que en los pacientes que recibieron el placebo se observó un aumento de 0,38 mg de Fe/g de ps. Además, el tratamiento con una dosis de Exjade de 10 mg/kg/día durante un año produjo una reducción de la concentración media de ferritina sérica con respecto al inicio de -222,0 µg/l, mientras que en los pacientes que recibieron el placebo se observó un aumento de 114,5 µg/l.

Pharmacocinética**Absorción**

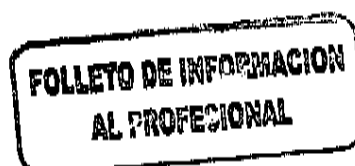
El deferasirox alcanza su concentración plasmática máxima entre 1,5 y 4 horas (t_{max} mediano) después de la administración oral del medicamento. La biodisponibilidad absoluta (AUC) del deferasirox en los comprimidos de Exjade es alrededor del 70 % de la biodisponibilidad de la dosis intravenosa. La exposición total (AUC) prácticamente se duplica cuando se toma el medicamento con un desayuno rico en grasas (contenido graso >50% de calorías) o aumenta en un 50% cuando se ingiere con un desayuno normal. La biodisponibilidad (AUC) de deferasirox aumenta moderadamente (cerca del 13 % al 25 %) cuando se toma 30 minutos antes de una comida de contenido graso normal o alto. La exposición total (AUC) al deferasirox, tras disgregar los comprimidos en jugo de naranja o de manzana, fue equivalente a la que se logra en agua (cociente relativo de AUC de 103% y 90%, respectivamente).

Distribución

El deferasirox se fija a las proteínas plasmáticas en elevado porcentaje (el 99%), principalmente a la albúmina, y tiene un volumen de distribución pequeño, de unos 14 litros en los adultos.

Biotransformación

El deferasirox se metaboliza principalmente por glucuronidación y luego se elimina en la bilis. Probablemente se produce una desconjugación de los glucuronidatos en el intestino, seguida por una reabsorción (reciclado enterohepático). La enzima responsable de la glucuronidación de deferasirox es la UGT1A1 y, en menor medida, la UGT1A3. En los seres humanos, el metabolismo (oxidativo) del deferasirox, catalizado por el CYP450, es insignificante (en torno al 8%). La hidroxiurea no inhibe el metabolismo del deferasirox *in vitro*. El deferasirox es objeto de reciclado enterohepático. En un estudio con voluntarios sanos, la administración de colestiramina luego de una dosis única de deferasirox redujo la exposición (AUC) al deferasirox en un 45%.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 19
14 de noviembre de 2011

Exjade

Eliminación

El deferasirox y sus metabolitos se excretan principalmente en las heces (el 84 % de la dosis). La excreción renal del deferasirox y sus metabolitos es mínima (el 8% de la dosis). La semivida de eliminación media ($t_{1/2}$) puede variar entre 8 y 16 horas.

Linealidad o no linealidad

La $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC_{0-24h} del deferasirox aumentan casi de forma directamente proporcional a la dosis en el estado estacionario. Con la administración repetida aumenta la exposición con un factor de acumulación de entre 1,3 y 2,3.

Poblaciones especiales**Pacientes pediátricos**

La exposición general al deferasirox en los adolescentes (de entre 12 y 17 años de edad) y niños (de entre 2 y 12 años de edad) es inferior a la de los adultos tras la administración de dosis únicas o repetidas. En los menores de 6 años la exposición es un 50 % inferior a la de los adultos. No cabe esperar ninguna consecuencia clínica de ello, pues la dosis se ajusta en función de la respuesta del paciente.

Sexo

La depuración aparente del deferasirox en las mujeres es moderadamente inferior a la de los varones (un 17,5 % inferior). No cabe esperar ninguna consecuencia clínica de ello, pues la dosis se ajusta en función de la respuesta del paciente.

Pacientes de edad avanzada

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

Disfunción renal o hepática

No se ha estudiado la farmacocinética del deferasirox en los pacientes con disfunción renal.

El AUC medio del deferasirox en 6 sujetos con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) fue un 16% mayor que el observado en 6 sujetos con función hepática normal y el AUC medio del deferasirox en 6 sujetos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) fue un 76% mayor que el observado en 6 sujetos con función hepática normal. La $C_{m\acute{a}x}$ media de deferasirox en sujetos con disfunción hepática leve o moderada fue un 22% mayor que la de los

Página 19 de 27

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 20
14 de noviembre de 2011

Exjade

sujetos con función hepática normal. El efecto de la disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh) se evaluó solamente en un sujeto (veáanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Las cifras de transaminasas hepáticas hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores no afectan la farmacocinética del deferasírox.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Se efectuó un estudio de fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado y comparativo de Exjade con Desferal (deferoxamina) en pacientes con betatalasemia y hemosiderosis transfusional. Se distribuyó de forma aleatoria y equiproporcional (1:1) a los pacientes que tenían como mínimo dos años de edad (≥ 2) en dos grupos para recibir ya sea Exjade por vía oral en dosis iniciales de 5, 10, 20 o 30 mg/kg una vez al día, o bien Desferal por vía subcutánea (deferoxamina) en dosis iniciales de 20 a 60 mg/kg durante un mínimo de 5 días por semana, según la concentración hepática de hierro (CHH) al inicio (2 a 3, >3 a 7, >7 a 14 y >14 mg de Fe/g de peso seco [p.s.]). Se permitió que los pacientes del grupo de deferoxamina con cifras de CHH <7 mg de Fe/g de p.s. siguieran recibiendo la dosis previa de deferoxamina aunque fuese mayor que la especificada en el protocolo.

Se determinó la CHH al inicio y al cabo de 12 meses de tratamiento mediante biopsia hepática o susceptometría biomagnética no lesiva. El porcentaje de éxito (criterio principal de valoración) se definió como una reducción de la CHH de ≥ 3 mg de Fe/g de p.s. para cifras iniciales ≥ 10 mg de Fe/g de p.s.; o una reducción de las cifras iniciales de entre 7 y <10 a <7 mg de Fe/g de p.s.; o un mantenimiento o una reducción de las cifras iniciales a <7 mg de Fe/g de p.s. En caso de que el límite menor del intervalo de confianza del 95% (bilateral) de la diferencia de porcentaje de éxito fuera mayor que -15%, se iba a considerar que Exjade no era inferior a la deferoxamina.

Se aleatorizaron unos 586 pacientes en total. Los datos demográficos estaban bien equilibrados. El cincuenta y uno por ciento de los pacientes eran menores de 16 años de edad (<16 años). Los porcentajes de éxito general fueron del 52,9% en el grupo de Exjade y del 66,4% en el grupo de la deferoxamina; la diferencia de porcentaje de éxito fue del -13,5 y el IC del 95% igual a [-21,6; -5,4]. No se llegó a demostrar la no inferioridad a la deferoxamina, pues el límite inferior del IC era menor que -15%. Ello se atribuye al desequilibrio de la dosis especificada en el protocolo con respecto a la dosis que se administró realmente en las dos cohortes de la menor dosis del grupo de deferoxamina (Tabla 3). No obstante, la no inferioridad pudo demostrarse en un grupo de pacientes con cifras iniciales de CHH ≥ 7 mg de Fe/g de p.s. que habían sido asignados a los grupos de las dosis mayores (dosis de Exjade de 20 o 30 mg/kg y dosis de deferoxamina de ≥ 35 mg/kg). Los porcentajes de éxito con Exjade y la deferoxamina fueron del 58,6% y el 58,9%, respectivamente, y el IC del 95% (-10,2%) fue superior al umbral de no inferioridad del -15%.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 21
14 de noviembre de 2011

Exjade

En los pacientes con CHH ≥ 7 mg de Fe/g de p.s. tratados con la dosis diaria de 20 a 30 mg/kg de Exjade, se apreció una disminución estadísticamente significativa de la CHH desde el inicio ($-5,3 \pm 8,0$ mg de Fe/g de p.s., $p < 0,001$, prueba de la t de Student) que no fue significativamente distinta de la observada con la deferoxamina desde el punto de vista estadístico ($-4,3 \pm 5,8$ mg de Fe/g de p.s., $p = 0,367$). También se observaron efectos dependientes de la dosis en las cifras de ferritina sérica y el cociente de eliminación/absorción de hierro con las dosis de Exjade de 5 a 30 mg/kg (Tabla 3).

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg

Novartis
Prospecto Internacional

Página 22
14 de noviembre de 2011

Exjade

Tabla 3 Cociente de eliminación/absorción de hierro y variación de las concentraciones de ferritina sérica con respecto al inicio al cabo de 1 año de tratamiento en el estudio principal de eficacia

| Dosis recomendada en el protocolo (mg/kg/día) | | Dosis media prescrita realmente (mg/kg/día) | | Cociente de eliminación/absorción de hierro | | Concentración de ferritina sérica (µg/l) Variación media respecto al inicio ± DE | |
|---|--------------|---|--------------|---|-------------------------------|--|-------------------------------|
| Exjade | Deferoxamina | Exjade | Deferoxamina | Exjade □ Media ± DE (n) | Deferoxamina □ Media ± DE (n) | Exjade □ Media ± DE (n) | Deferoxamina □ Media ± DE (n) |
| 5 | 20-30 | 6,2/1,6 | 33,9/9,9 | 0,58 (0,328; 15) | 0,95 (0,101; 13) | +1189 (700; 15) | +211 (459; 13) |
| 10 | 25-35 | 10,2/1,2 | 36,7/9,2 | 0,67 (0,365; 68) | 0,98 (0,217; 75) | +833 (817; 73) | +32 (585; 77) |
| 20 | 35-50 | 19,4/1,7 | 42,4/6,6 | 1,02 (0,398; 77) | 1,13 (0,241; 87) | -36 (721; 80) | -364 (614; 89) |
| 30 | 50 | 28,2/3,5 | 51,6/5,8 | 1,67 (0,716; 108) | 1,44 (0,596; 98) | -926 (1416; 115) | -1003 (1428; 101) |

También se realizó un segundo ensayo de fase II, sin enmascaramiento ni grupos de comparación, sobre la eficacia y la seguridad de Exjade administrado durante un año a pacientes con anemia crónica y exanguinotransfusiones a quienes no se podía tratar con deferoxamina. Los pacientes recibieron 5, 10, 20 o 30 mg/kg de Exjade al día según la cifra inicial de CHH. El criterio principal de valoración fue la demostración de un porcentaje de éxito con Exjade muy superior al 50%.

En dicho estudio se trataron 184 pacientes en total: 85 pacientes con betatalasemia y 99 pacientes con otras anemias congénitas o adquiridas (síndromes mielodisplásicos, $n=47$; síndrome de Diamond-Blackfan, $n=30$; otros, $n=22$). El diecinueve por ciento de los pacientes eran menores de 16 años de edad (<16) y el 16% de ellos tenía como mínimo 65 años de edad (≥ 65). Treinta y siete pacientes no habían recibido tratamiento quelante con anterioridad. En la población total, el porcentaje de éxito (50,5%) no fue significativamente mayor que el 50% desde el punto de vista estadístico. Ello se atribuyó al hecho de que las dosis de 5 y 10 mg/kg no llegaban a compensar la tasa de absorción de hierro procedente de las transfusiones sanguíneas. No obstante, en los pacientes con CHH ≥ 7 mg de Fe/g de p.s. de quienes se dispuso de las cifras iniciales y finales de CHH y que recibieron dosis de entre 20 y 30 mg/kg de Exjade al día, el porcentaje de éxito fue del 58,5% [$p=0,022$ (50,3; 66,6)] y se apreció una disminución estadísticamente significativa de la CHH absoluta desde el inicio hasta el final del estudio ($-5,5 \pm 7,4$ mg de Fe/g de p.s., $p < 0,001$, prueba de la t de Student). También se apreció un efecto dependiente de la dosis en la ferritina sérica y el cociente de eliminación/absorción de hierro con las dosis de entre 5 y 30 mg/kg al día.

Página 22 de 27

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 23
14 de noviembre de 2011

Exjade

Se llevó a cabo un tercer estudio en pacientes con anemia drepanocítica y hemosiderosis transfusional; fue un ensayo de fase II, sin enmascaramiento, aleatorizado, sobre la seguridad y la eficacia relativa de Exjade con respecto a la deferoxamina a lo largo de un año. Se aleatorizó a los pacientes para recibir ya sea Exjade, en dosis de 5, 10, 20 o 30 mg/kg al día, o bien deferoxamina subcutánea, en dosis de 20 a 60 mg/kg al día durante 5 días por semana, según la CHH inicial.

En dicho estudio se trataron 195 pacientes en total: 132 en el grupo de Exjade y 63 en el de la deferoxamina. El 44% de los pacientes eran menores de 16 años de edad (<16) y el 91%, de raza negra. Al final del estudio, la variación media de la CHH en la población por protocolo 1 (PP-1), compuesta de pacientes con al menos una determinación de la CHH posterior al inicio, fue de -1,3 mg de Fe/g de p.s., en los pacientes que recibieron Exjade ($n=113$), y de -0,7 mg de Fe/g de p.s., en el grupo de la deferoxamina ($n=54$).

Se realizó un subestudio cardiológico como parte de un estudio de fase IV. Fue un subestudio de un año de duración, prospectivo, sin enmascaramiento y efectuado en un solo grupo compuesto de dos cohortes de pacientes aquejados de betatalasemia y sobrecarga importante de hierro, con cifras de fracción expulsada ventricular izquierda (LVEF) $\geq 56\%$: 114 pacientes con cifras de T2* iniciales >5 a <20 ms, indicativas de siderosis miocárdica (cohorte de tratamiento), y 78 pacientes con cifras de T2* miocárdicas ≥ 20 ms, indicativas de un depósito de hierro miocárdico no significativo clínicamente (cohorte de prevención). En la cohorte de tratamiento, la dosis inicial de deferasirox fue de 30 mg/kg/día, la cual se aumentó hasta un máximo de 40 mg/kg/día. En la cohorte de prevención, la dosis inicial de deferasirox fue de entre 20 y 30 mg/kg/día, la cual se aumentó hasta un máximo de 40 mg/kg/día. El criterio principal de valoración del subestudio cardiológico fue la variación del parámetro T2* al cabo de un año. En la cohorte de tratamiento, el T2* (media geométrica \pm coeficiente de variación) aumentó sensiblemente de una cifra inicial de 11,2 ms \pm 40,5% a otra de 12,9 ms \pm 49,5%, lo cual representa una mejora significativa del 16% ($p < 0,0001$). En la cohorte de tratamiento, se observó una mejora del T2* en el 69,5% de los pacientes y una estabilización de dicho parámetro en el 14,3% de los pacientes. La LVEF permaneció estable y dentro del intervalo normal de valores: 67,4 \pm 5,7% a 67,1 \pm 6,0%. En la cohorte de prevención, el T2* miocárdico permaneció dentro del intervalo normal de valores e inalterado desde el valor inicial de 32,0 ms \pm 25,6% hasta otro de 32,5 ms \pm 25,1% (+2%; $p=0,565$), lo cual indica que el tratamiento diario con deferasirox puede prevenir la sobrecarga miocárdica de hierro en los pacientes betatalasémicos con antecedentes de gran exposición transfusional que son objeto de transfusiones continuas y periódicas.

Los pacientes de la cohorte de tratamiento del estudio principal de 1 año de duración tuvieron la posibilidad de participar en dos prolongaciones (del estudio) de 1 año de duración. A lo largo de

Página 23 de 27

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg

Novartis
Prospecto Internacional

Página 24
14 de noviembre de 2011

Exjade

los tres años que duró el periodo de tratamiento hubo un aumento estadísticamente significativo ($p < 0,0001$), progresivo y clínicamente importante de la media geométrica del T2* cardíaco desde el inicio en general, tanto en el subgrupo con sobrecarga cardíaca grave, que se asocia a un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca (T2* >5 a <10 ms), como en el subgrupo con sobrecarga de hierro entre leve y moderada (T2* 10 a <20 ms) (Tabla 4). El uso del cociente de medias geométricas reveló que el aumento de T2*, con respecto al valor inicial, fue del 43% en todos los pacientes, del 37% en el subgrupo con T2* >5 a <10 ms y del 46% en el subgrupo con T2* de 10 a <20 ms. El tratamiento continuo con Exjade en dosis >30 mg/kg/día durante 3 años redujo eficazmente el hierro cardíaco en los pacientes con talasemia mayor y siderosis miocárdica, a juzgar por el número de pacientes en quienes se observó una normalización del T2* o una mejora de categoría asociada a un menor riesgo de insuficiencia cardíaca (Tabla 5).

Tabla 4 Media geométrica del T2* (ms) al inicio y al cabo de 1, 2 y 3 años

| Subgrupo de T2* cardíaco inicial | Al inicio (año 0) | Al final del estudio principal (año 1) | Al final del E1 (año 2) | Al final del E2 (año 3) |
|----------------------------------|-------------------|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Total | 11,20 (n=105) | 13,9 (n=105) ($p < 0,0001$) | 14,79 (n=95) ($p < 0,0001$) | 17,12 (n=68) ($p < 0,0001$) |
| T2* >5 a <10 ms | 7,39 (n=41) | 8,15 (n=41) | 8,71 (n=35) | 10,53 (n=24) |
| T2* 10 a <20 ms | 14,62 (n=64) | 17,39 (n=64) | 20,13 (n=60) | 22,32 (n=44) |

E1 = (final del) primer año de prolongación
E2 = (final del) segundo año de prolongación

Tabla 5 Tabla de transición del T2* cardíaco desde el inicio de la fase principal del estudio hasta el final del E2 (año 3)

| Subgrupo de T2* cardíaco inicial | Al inicio n (%) | <5 ms n (%) | 5 - <10 ms n (%) | 10 - <20 ms n (%) | ≥ 20 ms n (%) | Datos ausentes n (%) |
|----------------------------------|-----------------|---------------|--------------------|---------------------|--------------------|----------------------|
| >5 - <10 ms (N=39) | 39 (100,0) | 1 (2,6) | 18 (46,2) | 15 (38,5) | 1 (2,6) | 4 (10,3) |
| 10 - <20 ms (N=62) | 62 (100,0) | | 4 (6,5) | 16 (25,8) | 40 (64,5) | 2 (3,2) |
| Todos los pacientes (N=101) | 101 (100,0) | 1 (1,0) | 22 (21,8) | 31 (30,7) | 41 (40,6) | 6 (5,9) |

Se realizó un estudio aleatorizado, con doble enmascaramiento y comparativo entre Exjade y el placebo en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro. Participaron en el estudio pacientes ≥ 10 años de edad a quienes se distribuyó



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg

Novartis
Prospecto Internacional

Página 25
14 de noviembre de 2011

Exjade

aleatoriamente (en proporción 2:1:2:1) en los grupos de 5 mg de Exjade /kg/día, 10 mg de Exjade /kg/día o el correspondiente placebo.

La independencia transfusional de los pacientes quedó confirmada por el hecho de que no se permitieron transfusiones sanguíneas en los 6 meses precedentes del estudio y de que se excluyó a los pacientes que iban a necesitar transfusiones periódicas durante el estudio. Se diagnosticó una sobrecarga de hierro si, en el momento de la preselección, la ferritina sérica era $>300 \mu\text{g/l}$ (dos valores consecutivos en por lo menos dos determinaciones realizadas dejando transcurrir 14 días entre ambas) y la CHH era $\geq 5 \text{ mg de Fe/g de ps}$ (determinada a través de los valores R2 en la RMN). Se admitieron todos los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, salvo aquellos que presentaban las variantes HbS o cuyo estado clínico admitía la flebotomía.

Se aleatorizaron 166 pacientes en total. Los datos demográficos estaban bien equilibrados. En 95 pacientes (el 57,2%) la enfermedad subyacente principal era la betatalasemia intermedia y en 49 pacientes (el 29,5%) la enfermedad subyacente principal era la betatalasemia asociada a la variante hemoglobínica HbE. El criterio principal de eficacia de variación de la concentración hepática de hierro (CHH) a la semana 52 con respecto al inicio fue favorable, de forma estadísticamente significativa, a los grupos que recibieron Exjade y no al placebo (Tabla 6). Además, se observó un efecto estadísticamente significativo de la dosis de Exjade (a favor de la dosis de 10 mg/kg/día).

Tabla 6 Análisis principal de la eficacia - Análisis de covarianza (ANCOVA) de la diferencia absoluta de concentración hepática de hierro (mg de Fe/g de ps) entre la semana 52 y el inicio (grupo completo de análisis)

| | Exjade 5 mg/kg/día (N=55) | Exjade 10 mg/kg/día (N=55) | Placebo N=56 |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Diferencia con respecto al inicio | | | |
| Número de pacientes evaluables | 51 | 54 | 54 |
| Media de mínimos cuadrados | -1,95 | -3,80 | 0,38 |
| Error estándar | 0,500 | 0,484 | 0,486 |
| Intervalo de confianza del 95% | -2,94, -0,96 | -4,76, -2,85 | -0,59, 1,34 |
| Diferencia entre Exjade y el placebo | | | |
| Media de mínimos cuadrados | -2,33 | -4,18 | - |

Página 25 de 27

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg

Novartis
Prospecto Internacional

Página 26
14 de noviembre de 2011

Exjade

| | Exjade 5 mg/kg/día (N=55) | Exjade 10 mg/kg/día (N=55) | Placebo N=56 |
|---|---------------------------------|----------------------------------|-----------------|
| Error estándar | 0,700 | 0,687 | - |
| Intervalo de confianza del 95% (1) | -3,89, -0,76 | -5,71, -2,64 | - |
| Valor de <i>p</i> (2) | 0,001 | <,001 | - |
| Diferencia entre 10 mg de Exjade/kg y 5 mg de Exjade/kg | | | |
| Media de mínimos cuadrados | - | -1,85 | - |
| Error estándar | - | 0,695 | - |
| Intervalo de confianza del 95% | - | -3,22, -0,48 | - |
| Valor de <i>p</i> (3) | - | 0,009 | - |

Las estimaciones se obtuvieron a partir de un modelo de ANCOVA de la diferencia de CHH entre la semana 52 y el inicio, usando el tratamiento como factor y la CHH inicial como covariable.

(1) Intervalos de confianza simultáneos bilaterales aplicando el ajuste de Dunnett.

(2) Valor de *p* unilateral con ajuste de Dunnett analizando la hipótesis de que la disminución media de la CHH no es mayor con Exjade que con el placebo. Nivel α crítico: 0,025

(3) Valor de *p* bilateral analizando la hipótesis de que la diferencia de CHH es idéntica en ambos grupos de Exjade. Nivel α crítico: 0,05

Cuando no se disponía del valor de CHH correspondiente a la semana 52 se usó el último valor de CHH disponible posterior al inicio.

En el análisis se tuvieron en cuenta solamente los pacientes que disponían de un valor de CHH inicial y de por lo menos un valor de CHH posterior al inicio.

El resultado del análisis principal de la eficacia fue avalado por otros análisis que indicaron un claro efecto de dosis-respuesta; ello se reflejó en un mayor porcentaje de pacientes que presentaban una reducción de la CHH ≥ 3 mg de Fe/g de ps en el grupo de 10 mg/kg/día de Exjade frente al grupo de 5 mg/kg/día de Exjade (56,4% frente a 32,7%, respectivamente). Además, se notificó una reducción de la CHH $\geq 30\%$ entre el inicio y la semana 52 en aproximadamente el doble de los pacientes del grupo de 10 mg de Exjade/kg/día (49,15%) que del grupo de 5 mg/kg/día de Exjade (25,5%).

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Los datos preclínicos de los estudios convencionales de toxicidad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad y poder cancerígeno no han revelado riesgos específicos para los



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
EXJADE COMPRIMIDOS DISPERSABLES 250 mg**Novartis
Prospecto InternacionalPágina 27
14 de noviembre de 2011

Exjade

pacientes con sobrecarga de hierro. Los hallazgos principales fueron la toxicidad renal y las opacidades del cristalino (cataratas). Se observaron hallazgos similares en animales recién nacidos y juveniles. Se consideró que la toxicidad renal se debía principalmente a la privación de hierro, pues no se había sobrecargado de hierro a los animales antes de la administración.

El potencial de toxicidad para la función reproductora se evaluó en ratas y conejos. El deferasirox no fue teratógeno, pero aumentó la frecuencia de anomalías óseas y de crías mortinatas cuando se administró en dosis elevadas a la rata; además, dichas dosis fueron extremadamente tóxicas para la progenitora no sobrecargada de hierro. No se observaron otros efectos sobre la fecundidad o la reproducción animal.

INCOMPATIBILIDADES

No se recomienda disgregar los comprimidos en bebidas gaseosas o leche debido a la formación de espuma o la lenta disgregación, respectivamente.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Exjade no debe utilizarse después de la fecha de caducidad indicada con «EXP» en el envase.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Nota: Exjade debe conservarse fuera del alcance y de la vista de los niños.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: Noviembre de 2011

® = marca registrada

Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza



