

Departamento de Registro Farmacéutico

**EXJADE<sup>®</sup>**  
**(deferasirox)**

125 mg, 250 mg y 500 mg, comprimidos dispersables.

**Prospecto internacional**

Autor del IPL:	Sravanthi Diddi
Autores de la CDS:	Julien Lustig, Sandra Navarro-Carrasco
Aprobación por GLC:	25 de junio de 2019
Fecha de entrada en vigor:	24 de julio de 2019
N.º de referencia (SLC):	2019-PSB/GLC-1065-s
Versión del documento:	Última

## **Exjade®**

Quelante del hierro.

## **DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN**

### **Formas farmacéuticas**

Comprimidos dispersables.

### **Sustancia activa**

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

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

### **Excipientes**

Monohidrato de lactosa, crospovidona, celulosa microcristalina, povidona (K30), laurilsulfato 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 2 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 (unos 100 ml/kg) o cuando la monitorización clínica indique la presencia de una sobrecarga crónica de hierro (p. ej., ferritina sérica >1000 µg/l). Las dosis (en miligramos por kilogramo de peso corporal) deben calcularse y redondearse al tamaño más próximo de comprimido entero.

Los objetivos de la terapia quelante del 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 los riesgos clínicos previsibles del tratamiento quelante.

Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Jadenu y pasa a tomar Exjade, la dosis de Exjade deberá ser un 40% superior a la de Jadenu, redondeada al tamaño más próximo de comprimido dispersable entero.

### **Dosis inicial**

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

Si el paciente recibe más de 14 ml/kg de concentrado de eritrocitos al mes (>4 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es reducir la sobrecarga de hierro, considérese la posibilidad de administrar una dosis inicial diaria de 30 mg/kg.

Si el paciente recibe menos de 7 ml/kg al mes de concentrado de eritrocitos (<2 unidades al mes en el caso de un adulto, aproximadamente) y si el objetivo es mantener la cantidad de hierro en el organismo, considérese la posibilidad de administrar una dosis diaria inicial de 10 mg/kg.

Si el paciente ya está recibiendo deferoxamina con resultados satisfactorios, se puede administrar una dosis inicial de Exjade igual a la mitad de la dosis de deferoxamina como se muestra en las Tablas 1 y 3 (p. ej., un paciente que recibe 40 mg/kg/d de deferoxamina durante 5 días a la semana, o una dosis equivalente, podría pasar a recibir una dosis diaria inicial de 20 mg/kg/d de Exjade).

### **Ajuste de la dosis**

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica y, si es necesario, ajustar cada 3 a 6 meses la dosis de Exjade en función de las cifras de 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 satisfactorio con dosis de 30 mg/kg (p. ej., si las concentraciones séricas de ferritina siguen por encima de los 2500 µg/l y no tienden a disminuir con el tiempo), se pueden administrar dosis de hasta 40 mg/kg. Se desaconseja administrar dosis superiores a los 40 mg/kg, pues apenas se tiene experiencia con dosis superiores a ese valor.

Si la concentración sérica de ferritina ha alcanzado el valor deseado (que habitualmente oscila entre 500 y 1000 µg/l), se pensará en la posibilidad de reducir gradualmente la dosis a razón de 5-10 mg/kg por vez a fin de mantener la concentración sérica de ferritina dentro del intervalo de valores deseados y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Si la concentración de ferritina sérica se mantiene persistentemente por debajo de 500 µg/l, se planteará la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Como sucede con otros tratamientos quelantes del hierro, es posible que aumente el riesgo de toxicidad de Exjade si se administran dosis demasiado altas a pacientes que tienen una carga de hierro baja o concentraciones de ferritina séricas levemente altas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En la Tabla 1 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

**Tabla 1 Sobrecarga transfusional de hierro: dosis recomendadas**

	<b>Comprimidos dispersables de Exjade</b>	<b>Comprimidos recubiertos de Jadenu</b>	<b>Transfusiones</b>	<b>Ferritina sérica</b>
Dosis inicial	20 mg/kg/d	14 mg/kg/d	Tras 20 unidades (aprox. 100 ml/kg) de CE*	>1000 µg/l
Dosis iniciales alternativas	30 mg/kg/d	21 mg/kg/d	>14 ml/kg al mes de CE* (aprox. >4 unidades al mes para un adulto)	
	10 mg/kg/d	7 mg/kg/d	<7 ml/kg al mes de CE* (aprox. <2 unidades al mes para un adulto)	
Para pacientes tratados adecuadamente con deferoxamina**	La mitad de la dosis de deferoxamina	Un tercio de la dosis de deferoxamina		
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar			>2500 µg/l
	Entre 5 y 10 mg/kg/d Hasta 40 mg/kg/d	Entre 3,5 y 7 mg/kg/d Hasta 28 mg/kg/d		
	Reducir			
	Entre 5 y 10 mg/kg/d Cuando se alcanza el objetivo	Entre 3,5 y 7 mg/kg/d		Entre 500 y 1000 µg/l
Dosis máxima	40 mg/kg/d	28 mg/kg/d		
Considerar la suspensión del tratamiento				<500 µg/l

\*Concentrado de eritrocitos.

\*\*En la Tabla 3 se explica más detalladamente la conversión de dosis.

## Síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones (TNDD)

### Posología

Solamente debe instituirse el tratamiento quelante cuando existan indicios de sobrecarga de hierro (concentración hepática de hierro [CHH]  $\geq 5$  mg de hierro por gramo [Fe/g] de peso seco [p.s.] o ferritina sérica que no baja de 800 µg/l). Si no se determina la CHH, se recomienda precaución durante el tratamiento quelante a fin de reducir al mínimo el riesgo de quelación excesiva.

Si el paciente viene recibiendo tratamiento quelante con Jadenu y pasa a tomar Exjade, la dosis de Exjade deberá ser un 40% superior a la de Jadenu, redondeada al tamaño más próximo de comprimido dispersable entero.

### **Dosis inicial**

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

### **Ajuste de la dosis**

Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica para determinar la respuesta del paciente al tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Cada 3 a 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 es  $\geq 7$  mg Fe/g p.s., o si la ferritina sérica no baja de 2000  $\mu\text{g/l}$  y no tiende a disminuir, siempre que el paciente tolere bien el medicamento. Se desaconsejan las dosis superiores a 20 mg/kg, pues no se tiene experiencia con dichas dosis en los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones.

Si no se ha determinado la CHH y la ferritina sérica es  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ , la dosis no debe sobrepasar los 10 mg/kg.

Si se ha aumentado la dosis a  $>10$  mg/kg, se recomienda reducirla a 10 mg/kg o menos cuando la CHH sea  $<7$  mg Fe/g p.s. o la ferritina sérica sea  $\leq 2000$   $\mu\text{g/l}$ .

El tratamiento debe suspenderse una vez que se ha alcanzado una concentración satisfactoria de hierro en el organismo (CHH  $< 3$  mg de Fe por g de peso seco o ferritina sérica  $< 300$   $\mu\text{g/l}$ ). El tratamiento debe reanudarse cuando la monitorización clínica revele la presencia de una sobrecarga de hierro crónica.

En la Tabla 2 se muestran las dosis recomendadas correspondientes a ambas formulaciones.

**Tabla 2 Síndromes TNDT: dosis recomendadas**

	Comprimidos dispersables de Exjade	Comprimidos recubiertos de Jadenu	Concentración hepática de hierro (CHH)*		Ferritina sérica
Dosis inicial	10 mg/kg/d	7 mg/kg/d	≥5 mg Fe/g p.s.	o	>800 µg/l
Escalones de ajuste (cada 3 a 6 meses)	Aumentar		≥7 mg Fe/g p.s.	o	>2000 µg/l
	Entre 5 y 10 mg/kg/d	Entre 3,5 y 7 mg/kg/d	<7 mg Fe/g p.s.	o	≤2000 µg/l
Reducir					
Dosis máxima	Entre 5 y 10 mg/kg/d	Entre 3,5 y 7 mg/kg/d	Sin determinar	y	≤2000 µg/l
	10 mg/kg/d	7 mg/kg/d			
Suspensión del tratamiento			<3 mg Fe/g p.s.	o	<300 µg/l
Reanudación	Si existen signos clínicos de una sobrecarga crónica de hierro				

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

### Sobrecarga transfusional de hierro y síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones

En la Tabla 3 a continuación se muestra información sobre la conversión de dosis entre comprimidos dispersables, comprimidos recubiertos y deferoxamina.

**Tabla 3 Conversión de dosis**

Dosis de deferoxamina**	Dosis diaria de Exjade, comprimidos dispersables	Dosis diaria de Jadenu, comprimidos recubiertos
10 mg/kg	5 mg/kg	3,5 mg/kg
20 mg/kg	10 mg/kg	7 mg/kg
30 mg/kg	15 mg/kg	10,5 mg/kg
40 mg/kg	20 mg/kg	14 mg/kg
50 mg/kg	25 mg/kg	17,5 mg/kg
60 mg/kg	30 mg/kg	21 mg/kg
No procede*	35 mg/kg	24,5 mg/kg
No procede*	40 mg/kg	28 mg/kg

\*No recomendada en la información para la prescripción de la deferoxamina.

\*\*Para pacientes que ya estén recibiendo deferoxamina con resultados satisfactorios.

### Poblaciones especiales

#### Pacientes con disfunción renal

El tratamiento con Exjade se administrará con cautela a los pacientes cuyas concentraciones séricas de creatinina sobrepasen el límite superior del intervalo normal de valores para su edad. Deben extremarse las precauciones cuando la depuración de creatinina esté entre 40 y

<60 ml/min, sobre todo si existen otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas. Las recomendaciones posológicas iniciales para los pacientes con disfunción renal son las mismas que las descritas anteriormente. Se controlará mensualmente la concentración de creatinina sérica de 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**

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

### **Pacientes pediátricos**

Las recomendaciones posológicas para los adultos también son válidas para los pacientes pediátricos. Se recomienda controlar mensualmente la ferritina sérica para determinar la respuesta del paciente al tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de sobrequelación (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). A la hora de calcular la dosis es necesario tener en cuenta la evolución del peso de los pacientes pediátricos.

### **Pacientes geriátricos**

Las recomendaciones posológicas para los pacientes geriátricos son idénticas a las descritas anteriormente. En los ensayos clínicos, los ancianos presentaron una mayor frecuencia de reacciones adversas que los pacientes más jóvenes, por lo que es necesaria la observación atenta ante posibles reacciones adversas que requieran 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 todos los días. Los comprimidos se disgregan removiéndolos en un vaso de agua o de jugo de manzana o de naranja (entre 100 y 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 suspender 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, por la formación de espuma, ni en leche, por la lentitud de la disgregación.

### **CONTRAINDICACIONES**

Depuración de creatinina <40 ml/min o creatinina sérica de más del doble (>2) del límite superior del intervalo normal de valores apropiados para la edad.

Pacientes con síndromes mielodisplásicos de alto riesgo y pacientes con otras neoplasias malignas hematológicas y no hematológicas para los que no cabe esperar que se beneficien de la terapia quelante debido a la rápida progresión de la enfermedad que los aqueja.

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 el tratamiento de los pacientes ancianos debido a la mayor frecuencia de reacciones adversas.

### **Disfunción renal**

En los pacientes tratados con Exjade se han observado elevaciones no progresivas de la creatinina sérica, en general dentro del intervalo normal de valores. Esto se ha observado tanto en pacientes adultos como pediátricos con sobrecarga de hierro durante el primer año de tratamiento. Un estudio que evaluó la función renal de pacientes participantes en los estudios de registro con un seguimiento de hasta 13 años confirmó las características no progresivas de estas observaciones sobre la creatinina sérica.

Se han descrito casos de insuficiencia renal aguda durante el uso comercial de Exjade (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Aunque no se ha podido establecer una relación causal con Exjade, ha habido casos inusuales de insuficiencia renal aguda que requirió diálisis o con desenlace mortal.

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

Los pacientes con nefropatías preexistentes o los que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal pueden ser más propensos a padecer complicaciones. Por tanto, la creatinina sérica o la depuración de creatinina se deben supervisar semanalmente durante el primer mes tras el inicio o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación) y posteriormente con periodicidad mensual. Se aconseja especial precaución ante una depuración de creatinina entre 40 y <60 ml/min, sobre todo si hay otros factores de riesgo que puedan afectar a la función renal, como la polimedicación, la deshidratación o las infecciones severas.

Se han comunicado trastornos tubulares 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 puede estudiar la posibilidad de reducir la dosis o de suspender el tratamiento si aparecen valores anómalos en las concentraciones de los marcadores de la función tubular renal o si está indicado desde el punto de vista clínico.

Se deben practicar análisis mensuales de proteinuria.

Hay que procurar que los pacientes que sufran diarrea o vómitos estén bien hidratados.

En el caso de 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 superior en más de un 33% respecto al promedio de valores previos al tratamiento en dos consultas sucesivas, cuando dicho incremento no pueda atribuirse a otras causas (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). En el caso de 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 en dos consultas sucesivas.

Si se observa un incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad, se interrumpirá el tratamiento con Exjade. El tratamiento con Exjade podrá reanudarse en función de las circunstancias clínicas de cada caso. En la Tabla 4 se resumen las recomendaciones para la monitorización de la función renal.

**Tabla 4 Recomendaciones para la monitorización de la función renal**

	<b>Creatinina sérica</b>		<b>Depuración de creatinina</b>
<b>Antes de iniciar el tratamiento</b>	Dos veces (2×)	y/o	Dos veces (2×)
<b>Contraindicado</b>	>2 veces el LSN* para la edad	o	<40 ml/min
<b>Monitorización</b>	<b>Mensual</b> En los pacientes con enfermedades renales preexistentes o que reciben medicamentos potencialmente depresores de la función renal, dada su mayor propensión potencial a padecer complicaciones en el mes posterior al comienzo o la modificación del tratamiento (incluido el cambio de formulación), la monitorización debe ser:	<b>y/o</b>	<b>Mensual</b>
	<b>Semanal</b>	<b>y/o</b>	<b>Semanal</b>
<b>Reducción de la dosis diaria en 10 mg/kg/d</b> (comprimidos dispersables de Exjade) <b>y en 7 mg/kg/d</b> (comprimidos recubiertos de Jadenu), respectivamente, si se observan los siguientes parámetros renales en dos visitas consecutivas y no se pueden atribuir a otras causas:			
Pacientes adultos	>33% por encima del promedio de valores previos al tratamiento (incremento no progresivo)		
Pacientes pediátricos	>LSN* para la edad		
<b>Tras la reducción de la dosis, interrumpir el tratamiento si se presenta:</b>			
Pacientes adultos y pediátricos	Incremento progresivo de la creatinina sérica por encima del límite superior de la normalidad		
*LSN: límite superior del intervalo normal de valores.			

## **Disfunción hepática**

No se recomienda el tratamiento con Exjade en pacientes con disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y FARMACOLOGÍA CLÍNICA). Solamente se ha instaurado el tratamiento con Exjade 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).

En los ensayos clínicos se han observado casos infrecuentes (0,3%) de elevaciones de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo normal de valores, indicativas de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes con enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; 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 con periodicidad mensual. 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, puede estudiarse la posibilidad de reanudar con cautela el tratamiento con Exjade con una dosis inferior y de aumentar después la dosis gradualmente.

## **Trastornos sanguíneos**

Desde la comercialización del medicamento se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias en pacientes tratados con Exjade. La mayoría de los pacientes padecían trastornos hematológicos preexistentes que a menudo se asocian a una insuficiencia medular (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con Exjade. De conformidad con el tratamiento clínico habitual de tales trastornos hematológicos, deben realizarse hemogramas periódicos. En los pacientes con citopenia sin causa aparente debe plantearse la posibilidad de suspender el tratamiento con Exjade. Una vez aclarada la causa de la citopenia, se considerará la posibilidad de reanudar el tratamiento con Exjade.

## **Trastornos digestivos**

Puede producirse irritación gastrointestinal durante el tratamiento con Exjade. Se han descrito casos de úlcera y hemorragia gastroduodenales en pacientes que recibían Exjade, entre ellos niños y adolescentes. Ha habido informes esporádicos de hemorragias digestivas mortales, especialmente en pacientes ancianos con neoplasias hematológicas avanzadas o trombocitopenia. 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 ulceración y hemorragia digestiva durante el tratamiento con Exjade, ya que debe emprenderse rápidamente un estudio y un tratamiento específico cuando se sospeche un evento adverso digestivo de carácter grave. Se han descrito úlceras complicadas con perforación del tubo digestivo (algunas con desenlace mortal).

Se recomienda precaución si además de Exjade el paciente toma medicamentos ulcerógenos — como los AINE, los corticoesteroides o los bisfosfonatos orales— o anticoagulantes (véase el apartado INTERACCIONES) o si sus cifras de plaquetas son inferiores a  $50 \times 10^9/l$ .

### **Reacciones de hipersensibilidad**

Se han dado casos esporádicos de reacciones graves de hipersensibilidad (como anafilaxia y angioedema) en pacientes tratados con Exjade, casi siempre durante el primer mes de tratamiento (véase el apartado REACCIONES ADVERSAS). Ante una reacción de carácter severo, se interrumpirá la administración de Exjade y se acometerán las intervenciones médicas apropiadas. Debido al riesgo de choque anafiláctico, no se debe reinstaurar el tratamiento con Exjade en pacientes que hayan presentado anteriormente reacciones de hipersensibilidad al deferasirox.

### **Trastornos cutáneos**

Se han notificado reacciones adversas cutáneas severas, como el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y la reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden suponer riesgo vital o desenlace mortal. Se debe advertir a los pacientes sobre los signos y síntomas de las reacciones cutáneas severas, y se deben vigilar estrechamente. Si se sospecha la presencia de reacciones adversas cutáneas severas, se debe suspender de forma inmediata y definitiva el tratamiento con Exjade.

Durante el tratamiento con Exjade se han descrito casos inusuales de eritema multiforme.

También es posible que aparezcan erupciones cutáneas. Si las erupciones son de intensidad leve o moderada, se podrá continuar con el tratamiento sin ajustar la dosis de Exjade, ya que suelen desaparecer de forma espontánea. Si las erupciones son más severas y obligan a interrumpir el tratamiento, se puede reanudar la administración de Exjade después de que hayan remitido, pero con una dosis inferior, para luego aumentarla de forma gradual.

### **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 realizar pruebas auditivas y oftalmológicas (incluida la oftalmoscopia) antes del inicio del tratamiento con Exjade y, luego, a intervalos periódicos (cada 12 meses). Si se observan anomalías, puede ser necesario reducir la dosis o suspender la administración.

### **Otras consideraciones**

Como sucede con otros tratamientos quelantes del 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 cuyas concentraciones séricas de ferritina solo están ligeramente

elevadas. Se recomienda el control mensual de la ferritina sérica para evaluar la respuesta terapéutica del paciente y evitar la sobrequelación. En los períodos de tratamiento con dosis altas y cuando las concentraciones de ferritina sérica se aproximen a las cifras deseadas, se recomienda una monitorización más estrecha de dichas concentraciones y de las funciones renal y hepática. Se puede pensar en la posibilidad de reducir la dosis para evitar la sobrequelación (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Exjade no se ha asociado a un retraso del crecimiento de los niños que fueron objeto de seguimiento de hasta 5 años de duración en los ensayos clínicos. De todos modos, como medida de precaución general, se puede vigilar a intervalos periódicos (cada 12 meses) el peso corporal y el aumento de estatura de los pacientes pediátricos.

Los comprimidos dispersables contienen lactosa (1,1 mg de lactosa por cada miligramo de deferasirox). Por lo tanto, no se recomienda la administración de este medicamento a pacientes con trastornos hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia severa 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 sufran mareos (efecto adverso infrecuente) deben tener prudencia cuando conduzcan o manejen maquinaria.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **Resumen del perfil toxicológico**

En los ensayos clínicos realizados con pacientes adultos y pediátricos con sobrecarga transfusional de hierro, las reacciones que se observaron con mayor frecuencia durante el tratamiento crónico con Exjade fueron los trastornos digestivos, descritos en alrededor del 26% de los pacientes (principalmente náuseas, vómitos, diarrea o dolor abdominal), y la erupción cutánea, descrita en cerca del 7% de los pacientes. Estas reacciones dependen de la dosis, en su mayoría tienen carácter leve o moderado, suelen ser pasajeras y casi todas desaparecen, incluso si prosigue el tratamiento. Alrededor del 36% de los pacientes presentan 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 corrigen reduciendo la dosis (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con sobrecarga transfusional de hierro, aproximadamente el 2% de los pacientes presentaron elevaciones de las transaminasas hepáticas. Dichas elevaciones no dependían de la dosis, y la mayoría de los pacientes ya presentaba elevaciones de estas cifras antes de recibir Exjade. No fueron frecuentes (0,3%) los casos de elevación de las transaminasas más de 10 veces por encima del límite superior del intervalo de normalidad, indicativos de hepatitis. Ha habido comunicaciones de insuficiencia hepática en pacientes tratados con Exjade desde la comercialización de este medicamento. La mayoría de las notificaciones de insuficiencia hepática corresponden a pacientes que padecían

enfermedades concomitantes graves, como cirrosis hepática o insuficiencia multiorgánica; 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 eventos adversos relacionados con el fármaco más frecuentes en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg/d de Exjade fueron la diarrea (9,1%), la erupción (9,1%) y las náuseas (7,3%). Se registraron anomalías en las cifras de creatinina sérica y de depuración de creatinina en el 5,5% y el 1,8% de los pacientes que recibieron 10 mg/kg/d de Exjade, respectivamente. Se comunicaron elevaciones de las transaminasas hepáticas de más del doble del valor inicial y más de un quintuplo del límite superior de la normalidad en el 1,8% de los pacientes tratados con 10 mg/kg/d de Exjade.

Al igual que sucede con otros quelantes del hierro, con Exjade ocasionalmente se ha observado opacidad del cristalino (principio de cataratas) y una pérdida de audición en las frecuencias altas (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

En la Tabla 5, se enumeran las reacciones adversas notificadas después del tratamiento con Exjade en los estudios clínicos. Se han ordenado aplicando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); muy raras ( $< 1/10\ 000$ ). En cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

## Resumen tabulado de las reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos

**Tabla 5 Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos**

<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Infrecuentes:	Ansiedad, trastorno del sueño
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Frecuentes:	Cefalea
Infrecuentes:	Mareo
<b>Trastornos oculares</b>	
Infrecuentes:	Catarata, maculopatía
Raras:	Neuritis óptica
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Infrecuentes:	Sordera
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino</b>	
Infrecuentes:	Dolor laríngeo
<b>Trastornos digestivos</b>	
Frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, vómitos, náuseas, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia
Infrecuentes:	Hemorragia gastrointestinal, úlcera gástrica (incluidas úlceras múltiples), úlcera duodenal, gastritis, pancreatitis aguda
Raras:	Esofagitis
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	

Frecuentes:	Elevación de transaminasas
Infrecuentes:	Hepatitis, colelitiasis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Frecuentes:	Erupción, prurito
Infrecuentes:	Trastorno de la pigmentación
Raras:	Eritema multiforme, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Muy frecuentes:	Creatinina elevada en sangre
Frecuentes:	Proteinuria
Infrecuentes:	Trastorno tubular renal (síndrome de Fanconi)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</b>	
Infrecuentes:	Pirexia, edema, fatiga

En un estudio para evaluar la seguridad de los comprimidos dispersables y recubiertos de deferasirox, 173 pacientes adultos y pediátricos con talasemia dependiente de transfusiones o síndromes mielodisplásicos fueron tratados durante 24 semanas. Se observó un perfil toxicológico comparable entre los comprimidos dispersables y recubiertos.

### **Lista de las reacciones adversas comunicadas espontáneamente desde la comercialización**

Las reacciones adversas enumeradas en la Tabla 6 han sido comunicadas de forma voluntaria y no siempre es posible establecer de forma fehaciente su frecuencia ni su relación causal con la exposición al fármaco.

**Tabla 6 Reacciones adversas (de frecuencia desconocida) procedentes de comunicaciones espontáneas**

<b>Trastornos del sistema inmunitario</b> Reacción de hipersensibilidad (incluye reacción anafiláctica y angioedema)
<b>Trastornos digestivos</b> Perforación gastrointestinal
<b>Trastornos hepatobiliares</b> Insuficiencia hepática
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis por hipersensibilidad, urticaria, alopecia, necrólisis epidérmica tóxica
<b>Trastornos renales y urinarios</b> Necrosis tubular renal, insuficiencia renal aguda (principalmente aumentos de creatinina sérica $\geq 2 \times$ límite superior del intervalo normal de valores que, por lo general, remitieron tras la interrupción del tratamiento), nefritis tubulointersticial

## **Descripción de reacciones adversas seleccionadas**

### **Citopenias**

Se han recibido comunicaciones (tanto espontáneas como procedentes de ensayos clínicos) de citopenias, como neutropenia, trombocitopenia y anemia agravada, en pacientes tratados con Exjade desde la comercialización del medicamento. La mayoría de esos pacientes padecían trastornos hematológicos preexistentes que suelen asociarse a insuficiencia medular (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se desconoce la relación entre estos episodios y el tratamiento con Exjade.

### **Pancreatitis**

Se observaron casos de pancreatitis aguda grave, tanto en pacientes con trastornos biliares subyacentes documentados como en otros pacientes.

### **Población pediátrica**

Se han comunicado trastornos tubulares 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.

En un estudio observacional de 5 años de duración en el que 267 niños de entre 2 y <6 años (en el momento de la inclusión) con hemosiderosis transfusional recibieron deferasirox, no hubo hallazgos toxicológicos imprevistos relativos a eventos adversos (EA) ni anomalías de laboratorio. Se observaron aumentos de la creatinina sérica superiores en un 33% o más al límite superior de la normalidad (LSN) en al menos 2 ocasiones consecutivas en el 3,1% de los niños. Asimismo, se notificaron elevaciones de alanina-transaminasa (ALT) más de 5 veces mayores que el LSN en el 4,3% de los niños. Los EA observados con mayor frecuencia en los que se sospechó una relación con el fármaco del estudio fueron aumento de la ALT (21,1%), aumento de la aspartato-transaminasa (AST, 11,9%), vómitos (5,4%), erupción (5,0%), aumento de la creatinina en sangre (3,8%), dolor abdominal (3,1%) y diarrea (1,9%). El desarrollo y el crecimiento generales no se vieron afectados en esta población pediátrica.

## **INTERACCIONES**

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

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

### **Interacción con los alimentos**

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

### **Interacción con el midazolam y otras sustancias metabolizadas por el CYP3A4**

En un estudio con voluntarios sanos, la coadministración de Exjade y midazolam (sustrato del CYP3A4) redujo la exposición al midazolam en un 17% (IC del 90%: 8% al 26%), efecto que puede ser más pronunciado en la práctica clínica. En consecuencia, dada la posible disminución de la eficacia, debe tenerse precaución cuando el deferasirox se administre 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 coadministración de Exjade (dosis repetidas de 30 mg/kg/d) y repaglinida (sustrato del CYP2C8, en dosis únicas de 0,5 mg), aumentó el AUC y la  $C_{m\acute{a}x}$  de la repaglinida en un 131% (IC del 90%: 103% al 164%) y en un 62% (IC del 90%: 42% al 84%), respectivamente. Cuando se coadministre Exjade y repaglinida, se debe vigilar cuidadosamente la glucemia. No se descarta que puedan producirse 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 coadministración de Exjade (dosis repetidas de 30 mg/kg/d) y teofilina (sustrato del CYP1A2, en dosis únicas de 120 mg), aumentó el AUC de la teofilina en un 84% (IC del 90%: 73% al 95%). La  $C_{m\acute{a}x}$  tras dosis únicas no varió, pero cabe esperar que la  $C_{m\acute{a}x}$  de la teofilina aumente con la administración crónica. Cuando se coadministre Exjade y teofilina, se debe considerar la posibilidad de supervisar la concentración y quizás de reducir la dosis de teofilina. Pueden producirse interacciones entre Exjade y otros sustratos del CYP1A2.

### **Interacción con busulfán**

Según informes publicados en la literatura específica, la administración concomitante de deferasirox y busulfán provocó un aumento de la exposición al busulfán (AUC). El aumento del AUC osciló entre el 40% y el 150%. Sigue sin estar claro el mecanismo de interacción. Se recomienda precaución al combinar el deferasirox con busulfán y se deben vigilar las concentraciones plasmáticas de busulfán en el paciente.

### **Información adicional**

No se ha observado interacción entre Exjade y la digoxina en voluntarios sanos.

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

El perfil toxicológico del deferasirox en combinación con otros quelantes del hierro (deferroxamina, deferiprona) observado en los ensayos clínicos, en la fase de farmacovigilancia o en trabajos publicados (según corresponda) fue consistente con el determinado para la monoterapia.

No se ha estudiado formalmente la coadministración de Exjade con antiácidos que contienen aluminio. Aunque el deferasirox tenga una menor afinidad por el aluminio que por el hierro, los comprimidos de Exjade no deben tomarse con preparados antiácidos que contengan aluminio.

La coadministración de Exjade con fármacos de conocido potencial ulcerógeno —como los AINE, los corticoesteroides y los bisfosfonatos orales— y con anticoagulantes puede aumentar el riesgo de irritación gastrointestinal (véase el apartado ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

## **EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR**

### **Embarazo**

#### **Resumen de los riesgos**

No se dispone de datos clínicos sobre embarazos expuestos al deferasirox. Los estudios en animales han revelado cierta toxicidad para la función reproductora cuando se administraron dosis tóxicas para la progenitora (véase el apartado Datos en animales). Se desconoce el riesgo para el ser humano.

Como medida de precaución, se desaconseja administrar Exjade durante el embarazo, salvo que sea estrictamente necesario.

### **Datos**

#### **Datos en animales**

El potencial de toxicidad para la función reproductora se evaluó en ratas y conejos.

Esos estudios revelaron que el deferasirox no era teratógeno, pero causó una mayor frecuencia de anomalías óseas y de crías mortinatas en las ratas que recibieron dosis elevadas, que resultaron extremadamente tóxicas para la progenitora sin sobrecarga de hierro.

No se observaron otros efectos sobre la fecundidad ni la reproducción.

### **Lactancia**

#### **Resumen de los riesgos**

Se ignora si el deferasirox pasa a la leche humana.

Los estudios con animales revelan que el deferasirox pasa rápidamente y en gran cantidad a la leche materna. No se han apreciado efectos en las crías cuando se administraron dosis que no

resultaron tóxicas para las progenitoras. Se desaconseja la lactancia durante el tratamiento con Exjade.

## **Mujeres y varones con capacidad de procrear**

### **Anticoncepción**

Se debe tener cautela a la hora de administrar deferasirox combinado con anticonceptivos hormonales que se metabolizan a través del CYP3A4, ya que puede verse reducida la eficacia de los anticonceptivos (véase el apartado INTERACCIONES).

### **Infertilidad**

El deferasirox no afectó a la fecundidad ni a la reproducción en los estudios con ratas, ni siquiera cuando se administraron dosis tóxicas.

## **SOBREDOSIS**

Los voluntarios sanos han tolerado bien dosis únicas de hasta 40 mg/kg.

Las señales iniciales de la sobredosis aguda son efectos digestivos, como el dolor abdominal, la diarrea, las náuseas y los vómitos. Se han descrito trastornos hepáticos y renales, incluidos casos de elevación de enzimas hepáticas y de la creatinina, que se resuelven al retirar el tratamiento. La administración por error de una dosis única de 90 mg/kg provocó un síndrome de Fanconi que se resolvió con tratamiento.

No hay antídoto específico para el deferasirox. Pueden estar indicados los procedimientos habituales de tratamiento de la sobredosis (p. ej., la inducción del vómito o el lavado gástrico) y el tratamiento sintomático que resulten adecuados desde el punto de vista médico.

## **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 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.

### **Farmacodinámica**

En un estudio del balance metabólico de hierro efectuado en pacientes talasémicos adultos con sobrecarga de hierro, Exjade en dosis diarias de 10, 20 y 40 mg/kg, indujo una excreción neta media de 0,119, 0,329 y 0,445 mg de hierro por kilogramo de peso corporal al día, respectivamente.

Exjade se ha estudiado en pacientes adultos y pediátricos (mayores de 2 años) con sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas por betatalasemia, anemia drepanocítica y

otras anemias congénitas y adquiridas (síndromes mielodisplásicos, síndrome de Diamond-Blackfan, anemia aplásica y otras anemias muy raras).

El tratamiento diario con Exjade en dosis de 20 y 30 mg/kg durante un año en pacientes betatalasémicos adultos y pediátricos que recibían transfusiones frecuentes dio lugar a reducciones de los indicadores del hierro corporal total; la concentración hepática de hierro disminuyó (-), en promedio, -0,4 mg y -8,9 mg de Fe por gramo de peso seco (en la biopsia hepática), respectivamente, y la ferritina sérica se redujo, en promedio, -36 µg/l y -926 µg/l, respectivamente. Con esas mismas dosis, el cociente entre la eliminación y la absorción de hierro fue igual a 1,02 (que indica equilibrio férrico neto) y 1,67 (que indica 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 exanguinotransfusiones o transfusiones infrecuentes (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Las cifras de ferritina sérica, determinadas en los controles mensuales, reflejan la evolución de la concentración hepática de hierro, 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 de  $T2^*$  registradas 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 1 año de observación, pese a mantenerse la exposición significativa a transfusiones.

En los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y con sobrecarga de hierro, el tratamiento con dosis de 10 mg/kg/d de Exjade durante un año produjo una reducción (-) de la concentración hepática media de hierro con respecto al inicio de -3,80 mg Fe/g p.s., mientras que en los pacientes que recibieron el placebo se observó un aumento de 0,38 mg Fe/g p.s. Además, el tratamiento con una dosis de Exjade de 10 mg/kg/d durante un año produjo una reducción de la concentración sérica media de ferritina 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.

## Farmacocinética

### Absorción

El deferasirox alcanza su concentración plasmática máxima entre 1,5 y 4 horas (mediana de  $t_{máx}$ ) después de la administración oral del medicamento. La biodisponibilidad absoluta (AUC) de deferasirox contenido en los comprimidos de Exjade es del 70% en comparación con una dosis intravenosa.

La exposición total (AUC) prácticamente se duplica cuando se toma el medicamento con un desayuno hiperlipídico (contenido graso  $> 50\%$  de calorías) y aumenta aproximadamente un 50% cuando se ingiere con un desayuno normal. La biodisponibilidad (AUC) de deferasirox aumenta moderadamente (entre un 13% y un 25%, aproximadamente) 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 obtenida disgregándolos 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%), casi de forma exclusiva 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 del deferasirox es la UGT1A1 y, en menor medida, la UGT1A3. En los seres humanos, el metabolismo (oxidativo) del deferasirox, catalizado por el CYP450, es menos relevante (en torno al 8%). La hidroxycarbamida 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 tras una sola dosis de deferasirox redujo la exposición (AUC) al deferasirox en un 45%.

### **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). Los valores medios de la vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) varían entre 8 y 16 horas.

### **Linealidad o no linealidad**

La  $C_{m\acute{a}x}$  y el  $AUC_{0-24h}$  del deferasirox aumentan de forma casi directamente proporcional a la dosis en el estado de equilibrio. 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 12 a  $\leq 17$  años de edad) y los niños (de 2 a  $< 12$  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 aproximadamente 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 geriátricos

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

## Disfunción renal o hepática

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

El valor medio del AUC del deferasirox en 6 sujetos con disfunción hepática leve (clase A de Child-Pugh) fue un 16% mayor que en 6 sujetos con función hepática normal, mientras que en 6 sujetos con disfunción hepática moderada (clase B de Child-Pugh) fue un 76% mayor. La  $C_{\text{máx}}$  media de deferasirox en sujetos con disfunción hepática leve o moderada fue un 22% mayor que la de los sujetos con función hepática normal. El efecto de la disfunción hepática severa (clase C de Child-Pugh) solamente se evaluó en un sujeto (véanse los apartados POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). La farmacocinética del deferasirox no se ve alterada por concentraciones de transaminasas hepáticas hasta 5 veces mayores que el límite superior del intervalo normal de valores.

## ESTUDIOS CLÍNICOS

Se efectuó un estudio de fase III, sin enmascaramiento, aleatorizado y comparativo de Exjade con Desferal (deferroxamina) en pacientes con betatalasemia y hemosiderosis transfusional. Se distribuyó a los pacientes ( $\geq 2$  años de edad) de forma aleatoria y equiproporcional (1:1) en dos grupos para recibir 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 (deferroxamina) 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 Fe/g p.s.). Se permitió que los pacientes del grupo de deferroxamina con una CHH <7 mg Fe/g p.s. siguieran recibiendo la dosis previa de deferroxamina 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  $\geq 3$  mg Fe/g p.s. para concentraciones iniciales  $\geq 10$  mg Fe/g p.s., una reducción hasta <7 mg Fe/g p.s. para concentraciones iniciales entre 7 y <10 mg Fe/g p.s. o un mantenimiento o una reducción de la concentración para valores iniciales <7 mg Fe/g p.s. Si el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95% (bilateral) de la diferencia del porcentaje de éxito era mayor que -15%, se consideraría que Exjade no era inferior a la deferroxamina.

Fueron aleatorizados 586 pacientes, con datos demográficos bien equilibrados. El 51% de los pacientes eran menores de 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 deferroxamina; la diferencia de porcentaje de

éxito fue de  $-13,5$  y el IC del 95% igual a  $[-21,6; -5,4]$ . No se logró demostrar que el fármaco no era inferior a la deferoxamina, pues el límite inferior del IC resultó menor que  $-15\%$ . Ello se atribuye a la desigualdad de la dosis especificada en el protocolo con respecto a la que se administró en la práctica en las dos cohortes que recibieron las dosis más bajas del grupo de la deferoxamina (Tabla 7). No obstante, se demostró la no inferioridad en un grupo de pacientes con cifras iniciales de CHH  $\geq 7$  mg Fe/g 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  $\geq 35$  mg/kg). Los respectivos porcentajes de éxito con Exjade y deferoxamina fueron del 58,6% y del 58,9%, y el límite inferior del IC del 95% ( $-10,2\%$ ) superó el umbral de no inferioridad del  $-15\%$ .

En los pacientes con CHH  $\geq 7$  mg Fe/g 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 Fe/g p.s.,  $p < 0,001$ , prueba de la  $t$  de Student), sin una diferencia estadísticamente significativa respecto a la observada con la deferoxamina ( $-4,3 \pm 5,8$  mg Fe/g p.s.,  $p = 0,367$ ). También se observaron efectos dependientes de la dosis en la ferritina sérica y el cociente de eliminación/absorción de hierro con las dosis de Exjade de entre 5 y 30 mg/kg (Tabla 7).

**Tabla 7** **Cociente de eliminación/absorción de hierro y variación de las concentraciones de ferritina sérica desde el inicio hasta el primer año de tratamiento en el estudio principal de eficacia**

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

También se realizó un segundo ensayo de fase II, sin enmascaramiento ni grupos de comparación, de la eficacia y la seguridad de Exjade administrado durante 1 año a pacientes con anemias crónicas y hemosiderosis transfusional a quienes no se podía tratar con deferoxamina. Los pacientes recibieron 5, 10, 20 o 30 mg/kg/d de Exjade según la cifra inicial de CHH. El criterio principal de valoración fue la demostración de un porcentaje de éxito con Exjade significativamente superior al 50%.

En este estudio recibieron tratamiento 184 pacientes: 85 con betatalasemia y 99 con otras anemias congénitas o adquiridas (síndromes mielodisplásicos,  $n = 47$ ; síndrome de Diamond-Blackfan,  $n = 30$ ; otros,  $n = 22$ ). El 19% de los pacientes eran menores de 16 años y el 16% eran mayores de 65. No habían recibido tratamiento quelante con anterioridad 37 pacientes. En

la población total, el porcentaje de éxito (50,5%) no fue significativamente superior al 50% desde el punto de vista estadístico. Ello se atribuyó a 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  $\geq 7$  mg Fe/g 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/d de Exjade, 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 Fe/g 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/d.

Se llevó a cabo un tercer estudio en pacientes con anemia drepanocítica y hemosiderosis transfusional; fue un estudio sin enmascaramiento, aleatorizado, de fase II, para evaluar la seguridad y la eficacia de Exjade en comparación con la deferoxamina a lo largo de 1 año de tratamiento. Se aleatorizó a los pacientes a recibir Exjade en dosis de 5, 10, 20 o 30 mg/kg/d o deferoxamina subcutánea en dosis de 20 a 60 mg/kg/d durante 5 días a la semana en función de la CHH inicial.

En este estudio recibieron tratamiento 195 pacientes: 132 con Exjade y 63 con deferoxamina. El 44% eran menores de 16 años 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 por los pacientes con al menos una determinación de la CHH posterior al inicio, fue de  $-1,3$  mg Fe/g p.s., en los pacientes que recibieron Exjade ( $n = 113$ ), y de  $-0,7$  mg Fe/g p.s., en el grupo de la deferoxamina ( $n = 54$ ).

Se llevó a cabo un ensayo aleatorizado de comparación con un placebo en el que participaron 225 pacientes con SMD (riesgo bajo o intermedio-1) y sobrecarga transfusional de hierro, de los cuales 149 recibieron deferasirox y 76 recibieron el placebo. El cociente de riesgos instantáneos observado de 0,64 (IC del 95%: 0,42; 0,96) indica un efecto positivo del deferasirox sobre la supervivencia sin eventos (SSE, una variable compuesta de muerte, empeoramiento de la función cardíaca, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción hepática, cirrosis hepática o progresión a leucemia mieloide aguda, lo que sucediera antes).

El perfil toxicológico concordó con el de estudios ya realizados en pacientes adultos con SMD.

Se llevó a cabo 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 de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\geq 56\%$ , a saber: 114 pacientes con cifras de T2\* iniciales  $>5$  y  $<20$  ms, indicativas de siderosis miocárdica (cohorte de tratamiento), y 78 pacientes con cifras miocárdicas de T2\*  $\geq 20$  ms, indicativas de una ausencia de depósitos miocárdicos de hierro de relevancia clínica (cohorte de prevención). En la cohorte de tratamiento, la dosis inicial de deferasirox fue de 30 mg/kg/d, que se aumentó escalonadamente hasta un máximo de 40 mg/kg/d. En la cohorte de prevención, la dosis inicial de deferasirox fue de entre 20 y 30 mg/kg/d, que se aumentó escalonadamente hasta un máximo de 40 mg/kg/d. El criterio principal de valoración del subestudio cardiológico fue la variación del parámetro T2\* al cabo de un año. En la cohorte de tratamiento, aumentó

significativamente el T2\* (media geométrica  $\pm$  coeficiente de variación), pasando de una cifra inicial de 11,2 ms  $\pm$  40,5% a 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 FEVI 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 reciben 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 ampliaciones consecutivas de 1 año de duración cada una. A lo largo de los tres años que duró el período de tratamiento hubo un aumento estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ), progresivo y clínicamente importante de la media geométrica del T2\* cardíaco desde el inicio, tanto en el subgrupo con sobrecarga cardíaca de hierro severa, que se asocia a un riesgo elevado de insuficiencia cardíaca (T2\*  $>5$  a  $<10$  ms), como en el subgrupo con sobrecarga cardíaca de hierro entre leve y moderada (T2\* 10 a  $<20$  ms) (Tabla 8). El cociente de medias geométricas reveló que el aumento de T2\*, con respecto al valor inicial, fue del 43% en el conjunto de 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/d 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 9).

**Tabla 8** 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 de la 1.ª ampliación (año 2)	Al final de la 2.ª ampliación (año 3)
Total	11,20 ( $n = 105$ )	12,9 ( $n = 105$ ) ( $p < 0,0001$ )	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 ( $n = 44$ )

1.ª ampliación = final del primer año de prolongación.

2.ª ampliación = final del segundo año de prolongación.

**Tabla 9**                    **Tabla de transición del T2\* cardíaco desde el inicio de la fase principal del estudio hasta el final de la 2.<sup>a</sup> ampliación (3.<sup>er</sup> año)**

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 un placebo en pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones y sobrecarga de hierro. Participaron pacientes mayores de 10 años a quienes se asignó aleatoriamente (en proporción 2:1:2:1) a los grupos de Exjade (5 o 10 mg/kg/d) o los correspondientes placebos.

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 fueran a necesitar previsiblemente transfusiones periódicas durante el estudio. Se diagnosticó una sobrecarga de hierro si, en el momento de la selección, la ferritina sérica era >300 µg/l (dos valores consecutivos entre los que mediasen como mínimo 14 días) y la CHH era ≥5 mg Fe/g p.s. (determinada a través de los valores R2 en la RMN). Se admitió a todos los pacientes con síndromes talasémicos no dependientes de transfusiones, salvo a los que presentasen las variantes HbS o cuyo estado clínico permitiese la flebotomía.

Fueron aleatorizados 166 pacientes. Los datos demográficos eran parejos. Como enfermedad subyacente principal, 95 pacientes (el 57,2%) padecían betatalasemia intermedia y 49 (el 29,5%), betatalasemia asociada a la variante hemoglobínica HbE. El criterio principal de eficacia —variación de la CHH a la semana 52 con respecto al inicio— fue favorable respecto al placebo, de forma estadísticamente significativa, en los dos grupos que recibieron Exjade (Tabla 10). Además, se observó un efecto estadísticamente significativo de la dosis de Exjade favorable a la dosis de 10 mg/kg/d.

**Tabla 10** **Análisis principal de la eficacia: análisis de covarianza de la variación absoluta de la concentración hepática de hierro (mg Fe/g p.s.) entre el inicio y la semana 52 (grupo completo de análisis)**

	Exjade 5 mg/kg/d (N = 55)	Exjade 10 mg/kg/d (N = 55)	Placebo (N = 56)
<b>Diferencia con respecto al inicio</b>			
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
<b>Diferencia entre Exjade y el placebo</b>			
Media de mínimos cuadrados	-2,33	-4,18	-
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	<0,001	-
<b>Diferencia entre 10 y 5 mg/kg de Exjade</b>			
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 para la diferencia de CHH entre la semana 52 y el inicio del tratamiento, 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  $\alpha$  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  $\alpha$  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 una clara relación dosis-respuesta; ello se refleja en un mayor porcentaje de pacientes que presentaban una reducción de la CHH  $\geq 3$  mg Fe/g p.s. en el grupo de 10 mg/kg/d de Exjade que en el grupo de 5 mg/kg/d de Exjade (56,4% frente al 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/kg/d de Exjade (49,15%) que en el grupo de 5 mg/kg/d de Exjade (25,5%).

En un estudio para evaluar la seguridad de los comprimidos dispersables y recubiertos de deferasirox, 173 pacientes adultos y pediátricos con talasemia dependiente de transfusiones o síndromes mielodisplásicos fueron tratados durante 24 semanas. Se observó un perfil toxicológico comparable entre los comprimidos dispersables y recubiertos. En el grupo de los

comprimidos recubiertos se notificó un aumento del cumplimiento terapéutico, una mayor satisfacción del paciente y un sabor más agradable.

## **DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA**

Los datos preclínicos de los estudios convencionales de toxicidad farmacológica, toxicidad tras dosis repetidas, genotoxicidad y poder cancerígeno no revelan riesgos específicos para los pacientes con sobrecarga de hierro. Los hallazgos principales fueron la toxicidad renal y la opacidad 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.

Véase el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

## **INCOMPATIBILIDADES**

No se recomienda disgregar los comprimidos en bebidas gaseosas, por la formación de espuma, ni en leche, por la lentitud de la disgregación.

## **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**

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

### **Fabricante:**

Véase la caja plegable.

### **Prospecto internacional**

Información publicada en: julio de 2019

® = marca registrada

**Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza**